

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年11月14日 (14.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/089803 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/455, 31/40, 31/4439, 31/444, 31/4523, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/55, 31/541, 31/445, A61P 7/02 // C07D 207/12, 211/46, 401/04, 413/04, 401/06, 417/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04422

(22) 国際出願日: 2002年5月7日 (07.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-136159 2001年5月7日 (07.05.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 藤本光一 (FUJIMOTO, Koichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 田中直樹 (TANAKA, Naoki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 島田郁子 (SHIMADA, Ikuko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 浅井史敏 (ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]; 〒140-8710

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 井上和博 (INOUE, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 岡田純一 (OKADA, Junichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

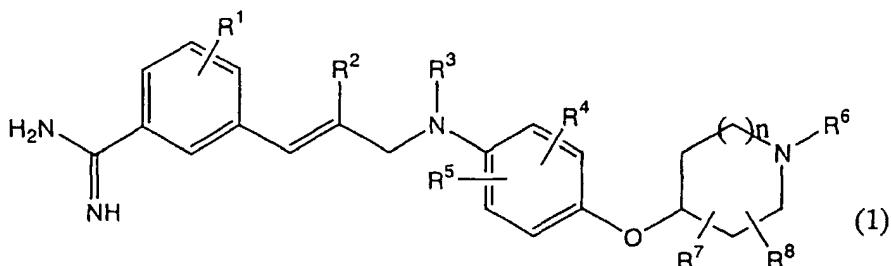
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続葉有]

(54) Title: COMPOSITION FOR IONTOPHORESIS

(54) 発明の名称: イオントフォレーシス用組成物



WO 02/089803 A1

(57) Abstract: An iontophoresis composition for blood clotting factor X inhibitors which contains either a benzamidine derivative having the general formula (1): (1) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, halogeno, alkyl, or hydroxy; R<sup>2</sup> represents hydrogen, halogeno, or alkyl; R<sup>3</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted acyl, or optionally substituted alkylsulfonyl; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, optionally substituted alkyl, alkoxy, carboxyl, alkoxy carbonyl, or optionally substituted carbamoyl; R<sup>6</sup> represents hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted acyl, carbamoyl, alkylsulfonyl, aryl, etc.; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are the same or different and each represents hydrogen, alkyl, etc.; and n is 0, 1, or 2) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative. It is useful as a remedy or preventive for thrombus or embolus.

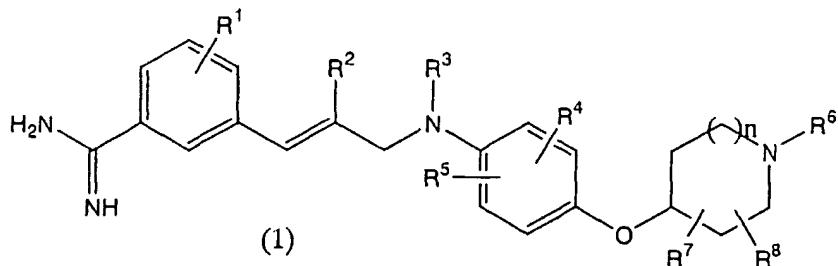
[続葉有]



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用である、一般式・



[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はアルキル基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子、置換可アルキル基、置換可アシル基又は置換可アルキルスルフォニル基を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキカルボニル基又は置換可カルバモイル基を示し、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換可アルキル基、置換可アシル基、カルバモイル基、アルキルスルフォニル基又はアリール基等を示し、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、同一又は異なって、水素原子又はアルキル基等を示し、nは、0、1又は2を示す。] を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、血液凝固第X因子阻害剤のイオントフォレーシス用組成物を提供する。

## 明 細 書

## イオントフォレーシス用組成物

## [技術分野]

本発明は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用なベンズアミジン誘導体を含有するイオントフォレーシス用組成物、当該イオントフォレーシス用組成物の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血栓又は塞栓の治疗方法又は予防方法に関する。

## [背景技術]

競合拮抗型の活性化血液凝固第X因子阻害剤として、特開平5-208946号(EP 540051)、WO 96/16940(EP 798295)又はWO 00/47553には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661(EP 976722)には、例えば、N-[4-[1-アセトイミドイル-4-ピペリジルオキシ]フェニル]-N-[2-(3-アミジノフェノキシ)エチル]スルファモイル酢酸-2トリフルオロ酢酸塩等のアミジン誘導体が記載されている。さらに、WO 01/30756には、例えば、N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミドが記載されている。

これら血液凝固系に作用する薬剤の投与形態としては、静脈内投与や経口投与が一般的であるが、特開平2001-55332号公報には、イオントフォレーシス(Iontophoresis)を利用した経皮吸収製剤が記載されている。

ここで、イオントフォレーシスとは、電気を用いた経皮吸収促進システムであり、通電により生じる陽極と陰極との間の電界中、正に帶電した分子が陽極から陰極へ、負に帶電した分子が陰極から陽極へ移動する力をを利用して、薬物分子の皮膚バリア透過を

促進させるシステムである。しかしながら、従来より知られている血液凝固第X因子阻害剤の経皮吸収製剤は、皮膚透過性に関し、十分に満足するものではなかった。

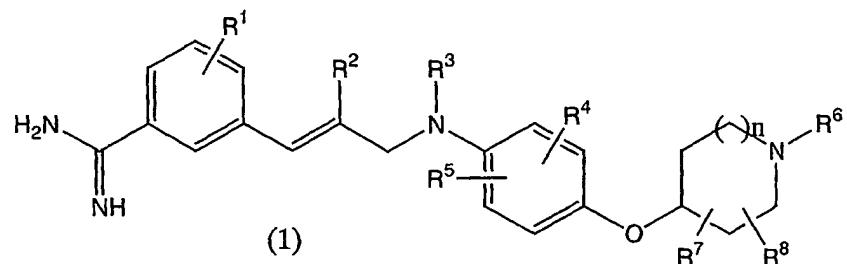
## [発明の開示]

本発明者等は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用な、血液凝固第X因子阻害剤の経皮吸収製剤につき、鋭意研究を重ねた結果、ある種の「ベンズアミジン誘導体」をイオントフォレーシス製剤とすることにより、皮膚から効率よく吸収されることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、血栓又は塞栓の治療又は予防剤として有用なベンズアミジン誘導体を含有するイオントフォレーシス用組成物、当該イオントフォレーシス用組成物の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血栓又は塞栓の治疗方法又は予防方法を提供する。

本発明のイオントフォレーシス用組成物は、

### 一般式



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は水酸基を示し、

$R^2$  は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基を示し、

R<sup>3</sup>は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、炭素数2乃至7個の脂

肪族アシル基、炭素数2乃至7個の水酸基置換脂肪族アシル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

$R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数2乃至7個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基を示し、

$R^6$ は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基、炭素数7乃至11個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基を示し、

$R^7$ 及び $R^8$ は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、

あるいは、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基を示し、

$n$ は、0、1又は2を示す。]で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、 $R^1$ については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 $R^2$ については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、 $R^4$ 及び $R^5$ については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、

特に好適には、塩素原子である。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基等が挙げられ、 $R^1$ については、好適には、メチル基であり、 $R^2$ については、好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適にはメチル基であり、 $R^3$ については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、 $R^4$ 及び $R^5$ については、好適には、メチル基であり、 $R^6$ については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、 $R^7$ については、好適には、メチル基であり、 $R^8$ については、好適には、メチル基である。

$R^3$ の「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至3個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基」としては、2-ヒドロキシエチル基である。

$R^3$ の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、1乃至3個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

$R^3$ の「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙

げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

$R^3$ 及び $R^6$ の「炭素数7乃至16個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

$R^3$ 及び $R^6$ の「炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

$R^3$ の「炭素数2乃至7個の水酸基置換脂肪族アシル基」は、上記「炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基」が水酸基で置換されたものであり、好適には、ヒドロキシアセチル基である。

$R^3$ の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

$R^3$ の「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至4個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭

素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

$R^3$  の「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

$R^3$  の「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 のものであり、好適な「炭素数 3 乃至 8 個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

$R^4$  及び  $R^5$  の「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

$R^4$  及び  $R^5$  の「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 4 個のものであり、さらに好適には、炭素数 1 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

$R^4$  及び  $R^5$  の「炭素数 2 乃至 7 個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個のアルコ

キシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

$R^4$ 及び $R^5$ の「炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基」としては、N—メチルカルバモイル基である。

$R^4$ 及び $R^5$ の「炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基」としては、N, N—ジメチルカルバモイル基である。

$R^6$ の「炭素数3乃至8個の環状アルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

$R^6$ の「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼビニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3—オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも1個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい5乃至7員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼビ

ニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル）を挙げられ、また、上記「5乃至7員複素環基」は、他の環式基と縮環していくてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル又は4-ピリジルメチル基又は2-（2-ピリジル）エチル、2-（3-ピリジル）エチル又は2-（4-ピリジル）エチル基である。

$R^6$ の「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

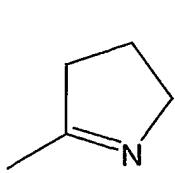
$R^6$ の「炭素数3乃至13個のアルコキカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数3乃至13個のアルコキカルボニルアルキル基」としては、メトキカルボニルメチル基である。

$R^6$  の「炭素数 7 乃至 11 個の芳香族アシリル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

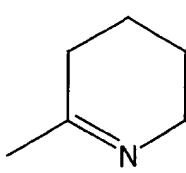
$R^6$  の「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 1 乃至 2 個のものであり、好適な「炭素数 1 乃至 6 個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

$R^6$  の「炭素数 6 乃至 10 個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナ NSR リル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

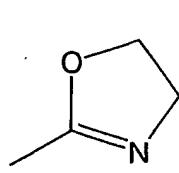
$R^6$  の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル (A)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル (B)、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル (C)、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアゾン-3-イル (D) 又は 4-ピリジル基である。



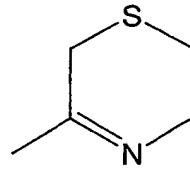
(A)



(B)



(C)



(D)

$R^6$  の「炭素数 2 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数 2 又は 3 個のものであり、好適な「炭素数 2 乃至 7 個の 1-イミノアルキル基」としては、1-イミノエチル基（以下、アセトイミドイル基と表記する。）又

は1-イミノプロピル基であり、特に好適には、アセトイミドイル基である。

$R^6$ の「炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基」としては、N-エチルホルムイミドイル基である。

$R^6$ の「炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

$R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、形成される「炭素数2乃至5個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

$n$ は、好適には、1である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式(1)を有するベンズアミジン誘導体は、常法に従って酸と処理することにより、それぞれ相当する「薬理上許容し得る塩」にすることができる。例えば、化合物(1)を溶媒中(例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはエーテル類又はアルコール類)、相当する酸と室温で1分間乃至30分間処理し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、炭酸塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は磷酸塩等の鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔴酸塩又はマレイン酸塩又は安息香酸塩等のカルボン酸塩；

又はグルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体は  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  又は  $R^6$  がカルボキシル基を含む場合等、常法に従って塩基と処理することにより、それぞれ相当する「薬理上許容し得る塩」にすることができる。例えば、化合物（1）を溶媒中（例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類であり得、好適にはアルコール類）、相当する塩基と室温で1分間乃至30分間処理し、析出した結晶をろ取するか又は減圧下で溶媒を留去することにより得ることができる。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェニチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩であり得、好適にはアルカリ金属塩（特にナトリウム塩又はカリウム塩）である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、R配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、例えば、光学分割された原料化合物を用いて化合物（1）を合成するか又は合成した化合物（1）を所望により通常の光学分割又は分離法を用いて光学分割することができる。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有される、一般式（1）を有するベンズ

アミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、大気中に放置したり、又は再結晶することにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物になる場合が有り、そのような水を含む化合物及び塩も、本発明のイオントフォレーシス用組成物の有効成分に包含される。

本発明の一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物に於いて、好適には、

- (1)  $R^1$ が、水素原子又は水酸基である、イオントフォレーシス用組成物、
- (2)  $R^1$ が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、
- (3)  $R^2$ が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基である、イオントフォレーシス用組成物、
- (4)  $R^2$ が、水素原子、弗素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、
- (5)  $R^2$ が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、
- (6)  $R^2$ が、弗素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、
- (7)  $R^2$ が、弗素原子である、イオントフォレーシス用組成物、
- (8)  $R^3$ が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基である、イオントフォレーシス用組成物、
- (9)  $R^3$ が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニ

ル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(10)  $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(11)  $R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(12)  $R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(13)  $R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子又はカルバモイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(14)  $R^6$ が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(15)  $R^6$ が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミ

ドイル基、アセトイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(16)  $R^6$ が、4, 5-ジヒドロー-3H-ピロール-2-イル又はアセトイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(17)  $R^6$ が、アセトイミドイル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(18)  $R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(19)  $R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(20)  $R^7$ 及び $R^8$ が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

(21)  $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基である、イオントフォレーシス用組成物、

(22)  $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、イオントフォレーシス用組成物、及び

(23)  $n$ が、1である、イオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、 $R^1$ に関しては、(1)から(2)の順で好適な順位が上がり、 $R^2$ に関しては、(3)から(7)の順で好適な順位が上がり、 $R^3$ に関しては、(8)から(9)の順で好適な順位が上がり、 $R^4$ 及び $R^5$ に関しては、(10)から(13)の順で好適な順位が上がり、 $R^6$ に関しては、(14)から(17)の順で好適な順位が上がり、 $R^7$ 及び $R^8$ に関しては、(18)から(20)の順で好適な順位が上がり、 $R^6$ と $R^7$ 又は $R^7$ と $R^8$ が、一緒になって、ア

ルキレン基を示すものは、(21)から(22)の順で好適な順位が上がる。

また、本発明の一般式(1)を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物としては、(1)～(2)、(3)～(7)、(8)～(9)、(10)～(13)、(14)～(17)、(18)～(20)、(21)～(22)からなる群より2乃至5を選択し、それらを任意に組み合わせたものを挙げることもでき、その組み合わせに於ける好適なものとしては、例えば、

(24)  $R^1$ が、水素原子又は水酸基であり、

$R^2$ が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であり、

$R^3$ が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基であり、

$R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基であり、

$R^6$ が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基であり、

$R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(25)  $R^1$ が、水素原子又は水酸基であり、

$R^2$ が、水素原子、弗素原子又はメチル基であり、

$R^3$ が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、

$R^4$ 及び $R^5$ が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であり、

$R^6$ が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネ

チル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基であり、

$R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基である、イオントフォレーシス用組成物、

(26)  $R^1$ が、水素原子であり、

$R^2$ が、水素原子、弗素原子又はメチル基であり、

$R^3$ が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、

$R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であり、

$R^6$ が、4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル又はアセトイミドイル基であり、 $R^7$ 及び $R^8$ が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物、

(27)  $R^1$ が、水素原子であり、

$R^2$ が、弗素原子又はメチル基であり、

$R^3$ が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であり、

$R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子又はカルバモイル基であり、

$R^6$ が、アセトイミドイル基であり、

$R^7$ 及び $R^8$ が、水素原子である、イオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、

(24) から (27) の順で、好適な順位が上がる。

本発明の一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有するイオントフォレーシス用組成物に於いて、特に好適なものとしては、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイ

ル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(インドリジン-7-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(1-イミノプロピル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロ

ロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、又は

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸、或いはそれらの薬理上許容し得る塩（特に塩酸塩）を含有するイオントフォレーシス用組成物を挙げることができ、最も好適には、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェ

ニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、

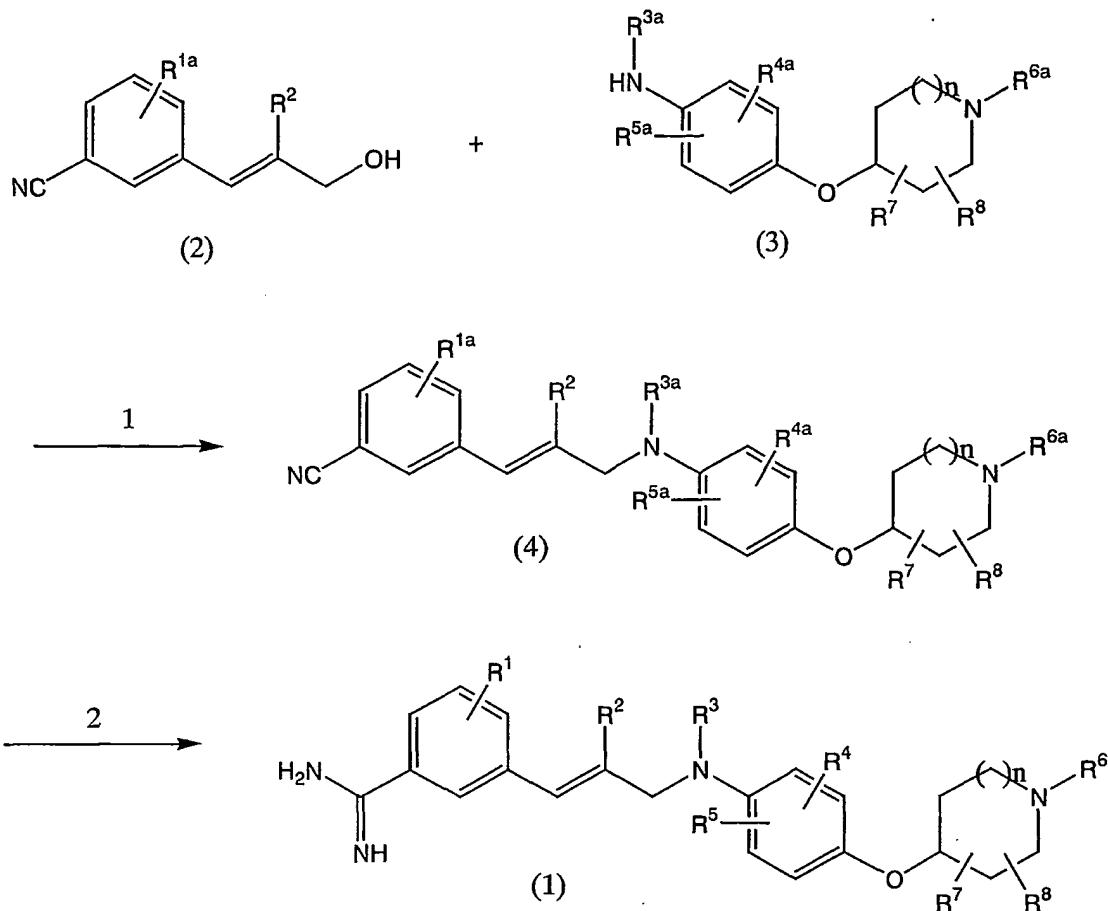
N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸、

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸、又は

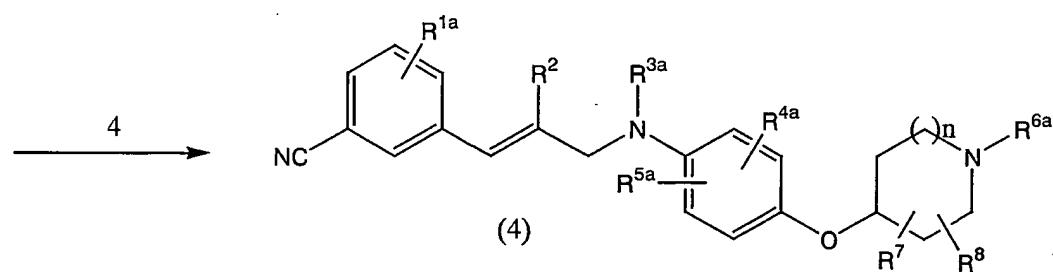
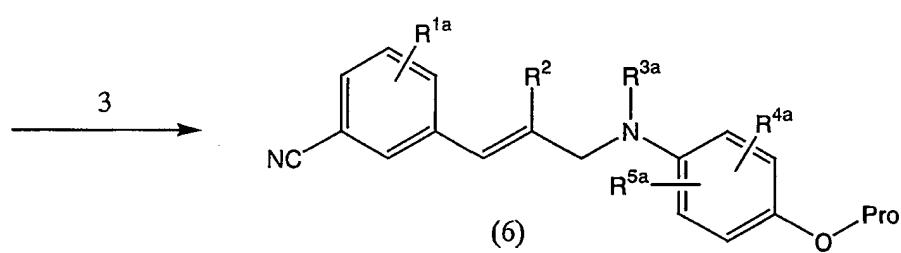
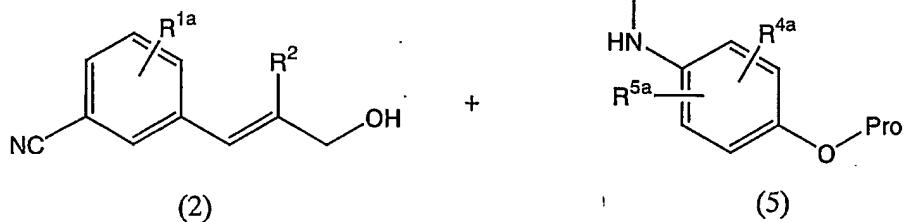
N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-フルオロ-2- (Z) -プロペニル] スルファモイル酢酸、或いはそれらの薬理上許容し得る塩（特に塩酸塩）を含有するイオントフォレーシス用組成物を挙げることができる。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩は、WO 01/30756 及び／又は特願 2002-102486 号（特願 2001-107615 号）に記載された方法により製造することができ、例えば、以下の方法により製造することができる。

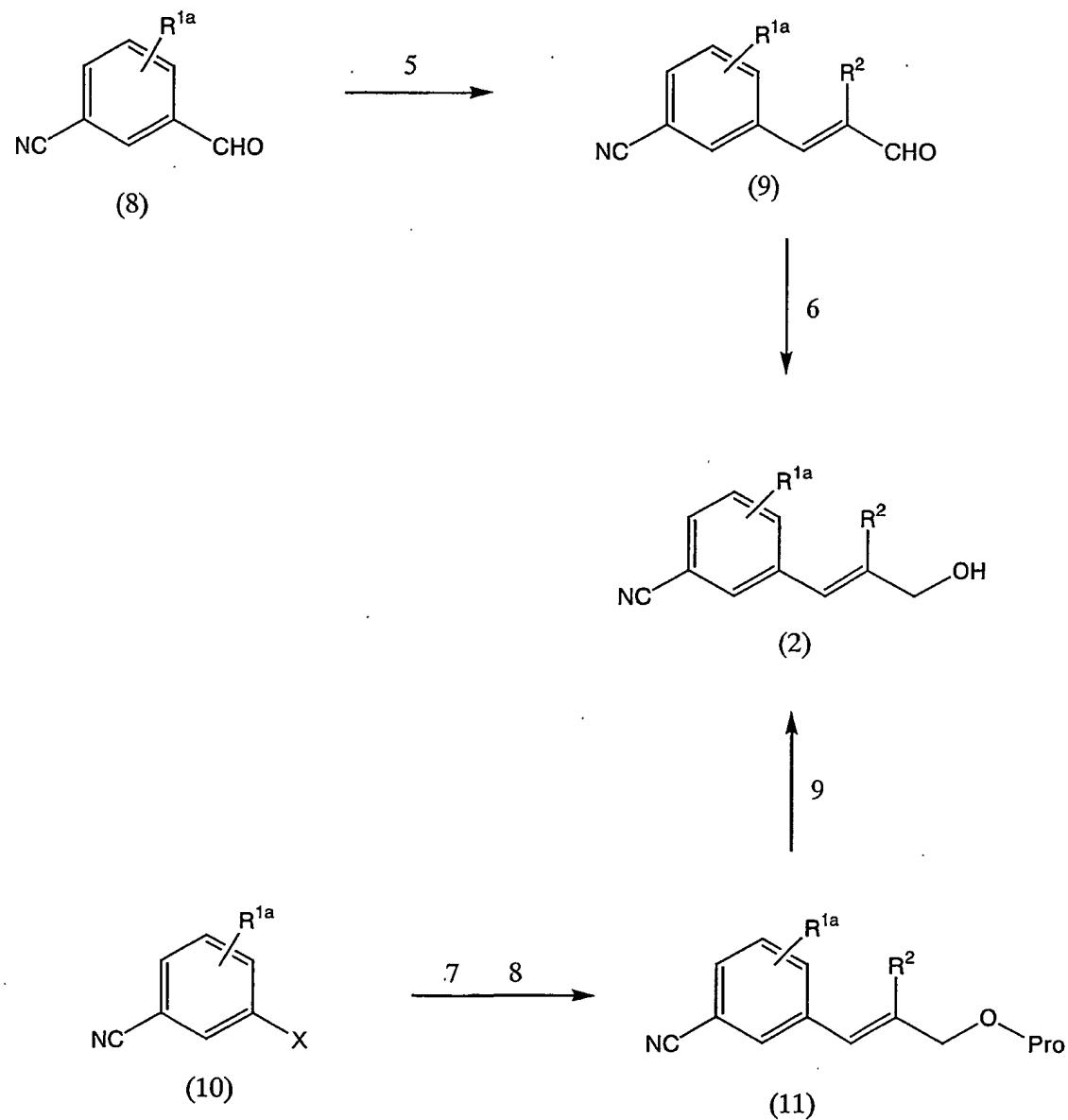
## method A



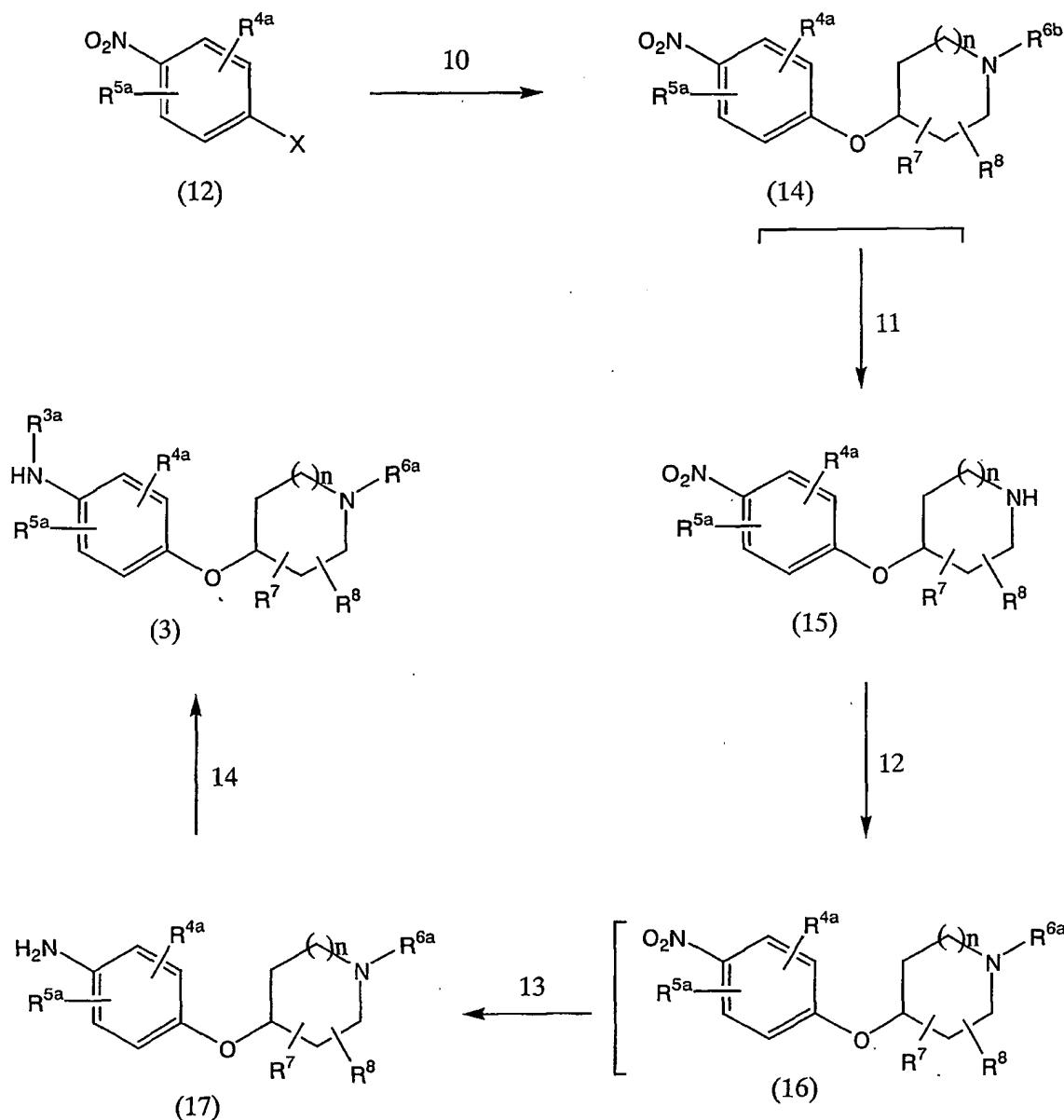
method B



method C



method D



上記工程表中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$  及び  $n$  は、前述と同意義を示し、  
 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{5a}$  及び  $\text{R}^{6a}$  は、それぞれ、 $\text{R}^1$  又は  $\text{R}^1$  上の置換基が保護された  $\text{R}^1$ 、  
 $\text{R}^3$  又は  $\text{R}^3$  上の置換基が保護された  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  又は  $\text{R}^4$  上の置換基が保護された  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  又は  
 $\text{R}^5$  上の置換基が保護された  $\text{R}^5$ 、並びに、 $\text{R}^6$  又は  $\text{R}^6$  上の置換基が保護された  $\text{R}^6$  を示し、  
 $\text{R}^{6b}$  は、 $\text{R}^{6a}$  又はアミノ基の保護基を示し、

Pro は、水酸基の保護基を示し、  
X は、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

A法は、本発明の化合物（1）を製造する方法である。

### 第1工程

本工程は、一般式（4）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（2）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（3）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリ-6-エチル-2-ナフチルホスフィン等の、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルを置換基として有してもよいトリC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールホスフィンであり得、好適にはトリC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、

トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、) 又はトリC<sub>6</sub>—C<sub>10</sub>アリールホスフィン(特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン)であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ-C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常—50℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至60℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常5分乃至24時間であり、好適には10分乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

## 第2工程

本工程は、一般式(1)を有する化合物を製造する工程であり、

(a) シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、

所望により、

- (b) 保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、
- (c) アミノ基に所望の置換基を導入する反応、
- (d) エステルの加水分解反応、
- (e) 保護された水酸基の保護基を除去する反応

を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応 (a) である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、

- (1) 原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、
- (2) 原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

反応 (a) (1) は 2 段階からなる反応である。先ず、第 1 段階は、酸の存在下、二トリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-

ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり得、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は磷酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（III）、塩化亜鉛、塩化水銀（II）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至48時間であり、好適には1時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることができる。

反応 (a) (1) の第 2 段階は、第 1 段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。

反応に於ける pH は、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、pH 7 乃至 9 である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常 -10 ℃ 乃至 100 ℃ であり、好適には 0 ℃ 乃至 50 ℃ である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常 10 分間乃至 48 時間であり、好適には 1 時間乃至 15 時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要な

らば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応 (a) (2) は 2 段階からなる反応である。先ず、第 1 段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸

水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブロキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム)又はアルカリ金属アルコキシド類(特にカリウム *t*-ブロキシド)である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法(例えば、溶媒を留去する方法)に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

反応(a)(2)の第2段階は、第1段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には100℃乃至500℃である。

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に

限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-エトキシエтан、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至80℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、1時間乃至24時間であり、好適には5時間乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去し

た後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*t*−ブトキシカルボニル基、2−トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2−ブロモ−*t*−ブトキシカルボニル基、2, 2−ジブロモ−*t*−ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1−フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9−アンスリルメチルオキシカルボニル基、*p*−メトキシベンジルオキシカルボニル基又は*p*−ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタ

ノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至48時間であり、好適には10分乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブロトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム $t$ -ブロトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなア

ミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至50℃であり、好適には-5℃乃至10℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常5分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のpHを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がt-ブロキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常10分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができ

る。

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物を

ろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

所望の反応（c）である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、試薬  $R^6-Xa$ （ $Xa$ は、ハロゲン原子（特に弗素原子又は塩素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ基又はエトキシ基）を反応させることにより達成される。

反応（c）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。

反応（c）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リ

チウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン（DABCO）又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン（DBU）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）或いは有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常1時間乃至48時間であり、好適には5時間乃至15時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（d）である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は磷酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔥酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり得、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、0℃乃至150℃（好適には50℃乃至100℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、-10℃乃至50℃（好適には-5℃乃至10℃）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常30分間乃至48時間（好適には3時間乃至10時間）であり、塩基を用いた反応では、通常5分間乃至10時間（好適には10分間乃至3時間）である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例

えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応(e)である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス、第3版、T. W. グリーン・アンド・P. G. M. ワツ、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク[Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T.W.Greene & P.G.M.Wuts; John Wiley & Sons, Inc.]に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン-2-イル基、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル基、テトラヒドロチオピラン-2-イル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラン-4-イル基、テトラヒドロフラン-2-イル基、テトラヒドロチオフラン-2-イル基、メトキシメチル基、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、t-ブトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、1-エトキシエチル基、1-(イソプロポキシ)エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-ブロモ-t-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブロモ-t-ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸のような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には0°C乃至60°Cである。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常5分乃至20時間であり、好適には10分乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、

反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属

アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウム-*t*-ブロトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常50分間乃至20時間であり、好適には10分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が

得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は2-プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム又はパラジウム-硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム-炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至100℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常15分乃至10時間であり、好適には30分乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（CAN）又は2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）であり得、好適には、CAN又はDDQである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常0℃

乃至150℃であり、好適には10℃乃至50℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常15分乃至24時間であり、好適には30分乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸-ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-50°C乃至100°Cであり、好適には-10°C乃至50°Cである。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至12時間であり、好適には10分間乃至1時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

B法は、一般式（4）を有する化合物の製造方法である。

### 第3工程

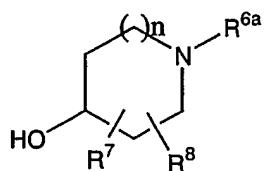
本工程は、一般式（6）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（2）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（5）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行うことができる。

### 第4工程

本工程は、

- (a) 化合物（6）の水酸基の保護基を除去する工程、及び、
- (b) (a) 工程で得られる化合物と、一般式（7）



(7)

[式中、R<sup>6a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びnは前述と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合させ、一般式(4)を有する化合物を製造する方法である。

前者(a)は、第2工程(e)と同様に、後者(b)は、第1工程と同様にして行うことができる。

C法は、一般式(2)を有する化合物を製造する方法である。

### 第5工程

本工程は、一般式(9)で示される化合物を製造する工程であり、式  $(Ph)_3PCR^2CHO$  [式中、Phはフェニル基を示し、R<sup>2</sup>は前述と同意義を示す。]を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式(8)を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族

炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

## 第6工程

本工程は、化合物（2）を製造する工程であり、化合物（9）を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）又はエーテル類（特にジエチルエーテル、

テトラヒドロフラン又はジオキサン) であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類 (特にメタノール又はエタノール) 又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒 (特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒) である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアルミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-7.8°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至12時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒 (例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等) を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

### 第7及び8工程

本工程は、一般式 (11) を有する化合物を製造する工程であり、

式  $\text{HCCCH}_2\text{O}-\text{Pro}$  (式中、Proは前述と同意義を示す。) を有する化合物を、

(第7) 不活性溶媒中又は溶媒不存在下 (好適には、溶媒不存在下)、カテコールボランと反応させた後、

(第8) 得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、

一般式（10）を有する化合物と反応させることにより達成される。

第7工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第7工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には30℃乃至80℃である。

第7工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第8工程に用いることもできる。

第8工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシ

エタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第8工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。

第8工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-（N, N-ジメチルアミノ）ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABC）又は1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン（DBU）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

第8工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0°C乃至150°C

であり、好適には50°C乃至120°Cである。

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至5時間である。

反応終了後、第8工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

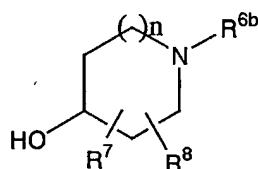
### 第9工程

第9工程は、化合物（2）を製造する工程であり、化合物（11）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第2工程の反応（e）と同様の条件下で行うことができる。

### 第10工程

第10工程は、一般式（14）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（12）を有する化合物に於いて、Xが脱離基を示す場合、

(a) 一般式（13）で示される化合物



(13)

[式中、 $R^{6b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及び $n$ は前述と同意義を示す。] を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(12)と反応させるか、

又は、化合物(12)に於いて、 $X$ が水酸基を示す場合、

(b) 前述の一般式(13)を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物(12)と脱水縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第1工程と同様にして行なうことができる。

(a) 法：

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニドロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、N, N-ジメチルホルムアミド又はN, N-ジメチルアセトアミド）である。

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、

トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなりチウムアルキルアミド類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には-5℃乃至50℃である。

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には10分間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

### 第11工程

本工程は、一般式(15)を有する化合物を製造する方法であり、R<sup>6b</sup>が一般式(17)中のR<sup>6a</sup>と異なる置換基である場合に行われる工程である。

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第2工程 (b) に準じて行うことができる。なお、本工程は、 $R^{6b}$  が一般式 (17) 中の  $R^{6a}$  と同じ置換基である場合には省略される。

## 第12工程

本工程は、一般式 (16) を有する化合物を製造する方法であり、一般式 (15) を有する化合物に、

(1) 不活性溶媒中、試薬  $R^6-Xa$  ( $Xa$  は、ハロゲン原子 (特に塩素又は臭素原子)、アルコキシ基 (特にメトキシ又はエトキシ基) を、塩基の存在下、反応させるか、

(2) 不活性溶媒中、試薬  $R^6-Xa$  ( $Xa$  は、ハロゲン原子 (特に塩素又は臭素原子)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基) を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、又は、

(3) 不活性溶媒中、炭素数 1 乃至 6 個の鎖状ケトン又は、炭素数 3 乃至 8 個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、

の、いずれかの方法により行われる。

なお、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

反応 (1) は、前述した第2工程 (c) に準じて行うことができる。

反応 (2) で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキ

シエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスфин）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスфин）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスфин）等のパラジウムホスфин錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はペイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

使用されるホスфин類は、例えば、トリメチルホスфин、トリエチルホスфин、トリプロピルホスфин、トリブチルホスфин、トリt-ブチルホスфин、トリペンチルホスфин又はトリヘキシルホスфин等のトリC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルホスфин；トリフェニルホスфин、トリインデニルホスфин又はトリナフチルホスфин等のトリC<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>アリールホスфин；トリルジフェニルホスфин、トリトリルホスфин、トリメシチルホスфин、トリブチルフェニルホスфин又はトリ–6–エチル–2–ナフチルホスфин等の、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルを置換基として有してもよいトリC<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>アリールホスфин；或は2–（ジt-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2–（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2–（ジシクロヘキシルホスフィノ）–2'–（N、N–ジメチルアミノ）ビフェニル等であり得、好適にはトリt-ブチルホスфин、2–（ジt-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2–（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、2–（ジシクロヘキシルホスフィノ）–2'–（N、N–ジメチルアミノ）ビフェニルである。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのよう

なアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム $t$ -ブロトキシド、カリウム $t$ -ブロトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類(特にナトリウム $t$ -ブロトキシド)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0°C乃至150°Cであり、好適には50°C乃至100°Cである。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常30分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応(3)で使用される炭素数1乃至6個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン-1-オン、プロパン-2-オン(アセトン)、ブタン-2-オン、ペンタン-2-オン、ヘキサン-2-オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数3乃至8個の環状ケトンとしては、シクロプロパン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アルコール類（メタノール又はエタノール）或いはそれらの混合溶媒（特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至150°Cであり、好適には0°C乃至100°Cである。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、本工程は、第11工程を省略した場合は、省略される。

### 第13工程

本工程は、化合物(17)を製造する工程であり、化合物(14)又は化合物(16)を、

- (1) 不活性溶媒中、1気圧乃至5気圧の水素雰囲気下(好適には1気圧)、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、
- (2) 金属粉存在下、酢酸中で攪拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類(特にメタノール)又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒(特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒)である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ロジウム-酸化アルミニウム、パラジウム-硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム-炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであ

り、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至10時間であり、好適には30分間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本工程は、一般式(3)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(17)を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下(好適には塩基存在下)、一般式  $R^{3a}-Xa$  (式中、 $R^{3a}$ は前述と同意義を示し、 $Xa$ は脱離基を示す)を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド又はN-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)、エーテル類(ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン)又はアミド類(特にN, N-ジメチルホルムアミド)である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブリトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,

N-ジメチルアミノ) ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO) 又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU) のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム)、アルカリ金属重炭酸塩類(特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム)或いはアルカリ金属水素化物類(特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム)である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常-10°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常10分間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本発明の原料化合物(5)、(7)、(8)及び(12)等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。(例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ、第8巻、第277頁(1998年) [Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)])、テトラヘドロン・レターズ、第37巻、第6439頁(1996年) [Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)])等}。

## [図面の簡単な説明]

第1図は、経皮投与液剤からのイオントフォレーシス皮膚透過性を評価するための実験装置を示す図であり、第2図は、製造例98の5 mg/ml液剤からのヘアレスラット皮膚におけるイオントホレシス皮膚透過プロファイル（電流密度 131  $\mu$ A/cm<sup>2</sup>）を示す図である。

## [発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例、比較例、試験例、製造例及び参考例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 実施例1

製造例の各化合物を5 mg/mlの濃度で精製水に溶解させ、水酸化ナトリウムでpHを5に調整し、経皮投与液剤を得た。

## 実施例2

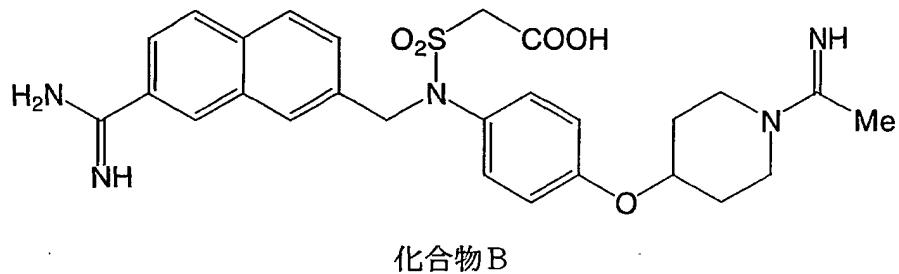
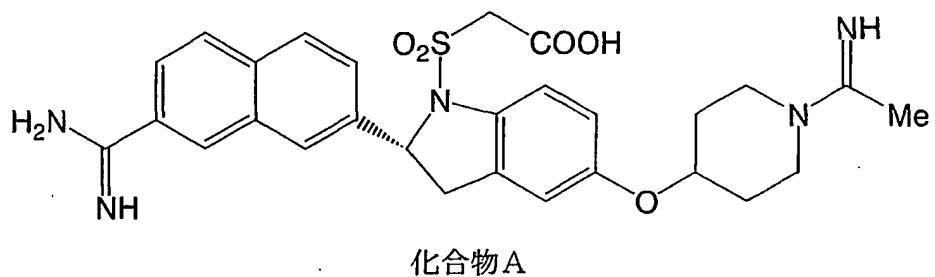
製造例の各化合物100 mg及びクエン酸50 mgを精製水6.25 gに溶解させ、1液を得た。次に、アルミニウムグリシネート100 mg及びポリビニルアセトアミド0.5 gを局方濃グリセリン3 g中に分散させ、2液を得た。

1液を少量ずつ2液に添加し、均一に攪拌した後、直径9 cmのガラス製シャーレに流し込み、室温下1日静置し、経皮投与ゲル製剤を得た。

本ゲル製剤に、銀の薄膜に銀のリード線を熔着した電極を軽く押し付けて接着した。一方、塩化銀を加熱融解させた中に銀線を浸して引き上げ放冷して固化させることにより陰極側の電極を作成した。前記の経皮投与ゲル製剤と同様に化合物は含有しないゲルを調製し、これに陰極用電極を接着した。化合物を含んだ経皮投与ゲル製剤に銀電極を接着したものと、化合物を含まないゲルに塩化銀被覆銀線電極を接着したものを、各々電源装置の陽極と陰極に結合することによって、イオントフォレシス投与システムを完成した。

## 比較例 1

下記 2 化合物（化合物 A 及び化合物 B）を 5 mg/ml の濃度で精製水に溶解させ、水酸化ナトリウムで pH を 5 に調整し、経皮投与液剤を得た。



化合物 A は、WO 01/02356 に開示されており、化合物 B は、WO 96/16940 に開示されている。

## 試験例 1

皮膚透過性

図 1 に示した実験装置を用いて、実施例 1 で調製した経皮投与液剤からのイオントホレシス皮膚透過性を評価した。

セルは + 極チャンバー、 - 極チャンバー、 および レセプターチャンバーの 3 つのチャンバーから構成されており、ヘアレスマウス腹部より摘出した皮膚を、 + 極チャンバー、 - 極チャンバーが皮膚の表側、 レセプターチャンバーが皮膚の裏側に位置するように装着した。セルのレセプターチャンバーは恒温水を還流することにより 37 °C に保温した。

レセプターチャンバーの流入口より 33 mM の等張リン酸緩衝液 (pH 7.2、 0.13M

NaCl 添加) をペリスタルティックポンプにて注入し、流出口より出てきた液をフラクションコレクターに送液した。また、レセプターチャンバー内はマグネティックスター ラーにて常時攪拌した。

このような構成の装置において、+極チャンバー内に経皮投与液剤を、また-極チャンバー内にはレセプターチャンバーと同じ等張リン酸緩衝液を入れ、+極チャンバー内に銀ワイヤー電極を、-極チャンバー内には塩化銀コーティングした銀ワイヤー電極を装着し、両電極を定電流電源装置に接続して、皮膚を流れる電流が  $131 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  となるように直流電流を通電した。通電開始時を時間ゼロとして、1.5 時間毎に、レセプターチャンバーから流出してくる液を試験管に分取し、各採取液中の薬物濃度を HPLC にて定量した。時間  $t$  における定量値  $C_t$  と、レセプターチャンバーの体積  $V_r$ 、レセプターリーの流速  $q$  を用いて式 (1) により、1.5 時間毎の累積皮膚透過量  $Q_t$  を算出した。

$$Q_t = \frac{\sum_{i=1}^t \{q \times C_i\} + \frac{C_t + C_{t+1}}{2}}{S} \quad (1)$$

$Q_t$  を時間に対してプロットすると、図 2 のようにある時間以降は直線となる。この直線部分の傾きから皮膚透過速度 (flux) を、また直線部分を時間軸へ外挿した切片からラグタイム (lag time) を算出した。得られた結果を表 1 に示す。

[表1]

製造例	flux ( $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{cm}^2$ )	lag time(hr)
54	47±9	5±1
60	86±11	4±1
66	46±7	4±0.5
72	87±16	4±1
94	52±10	4±1
98	67±9	5±1
102	37±1	6±1
103	65±11	4±1
105	65±24	6±4
110	78±10	4±1
131	84±8	5±1
132	74±11	6±0.4
143	85±16	5±1
147	73±11	5±1
151	76±21	3±3
比較例 1	2±0.4	7±1
比較例 2	22±6	6±0.03

## 試験例 2

皮膚透過性

試験例 1 と同様に、図 1 に示した実験装置を用いて、実施例 1 で調製した経皮投与液剤からのイオントホレシス皮膚透過性を評価した。尚、皮膚を流れる電流は、 $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$  となるように直流電流を通電した。得られた結果を表 2 に示す。

[表2]

製造例	flux ( $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{cm}^2$ )	lag time(hr)
157	68±4	6±0.4
159	57±2	6±1
161	77±5	5±1
163	90±7	6±1

製造例の化合物は、比較例の化合物と比べて、同じイオントホレシス条件下で、より高い皮膚透過性を示した。

## 製造例 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 7 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (938 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (189 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.35 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 841 mg (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1675, 1352, 1156.

## 製造例 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル]

—N—[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (435 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 243 mg (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.94 及び 2.03 (計 2H, 各 m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1676, 1348, 1155.

### 製造例 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1.3 で得られた N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1240 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (243 mg を水 10 ml に溶解) 及び 2.8% アンモニア水 (0.41 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記

化合物 807 mg (収率 56%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1155.

#### 製造例 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (400 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 324 mg (収率 85%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1676, 1348, 1154.

## 製造例 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 17 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1171 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (224 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.42 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 904 mg (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.95 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1156.

## 製造例 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル]

スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (615 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 433 mg (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1677, 1344, 1151.

#### 製造例 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 1 で得られた N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1177 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (219 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.41 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：27%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 742 mg (収率 55%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1156.

### 製造例 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 7 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ブチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (600 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで4.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 450 mg (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1676, 1347, 1153.

### 製造例 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例25で得られたN - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1531mg) をジクロロメタン (30ml) 及びエタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (233mgを水10mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.40ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物931mg (収率53%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1155.

製造例10

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸2塩酸塩

製造例9で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] ス

ルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (731 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60°Cで6.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 547 mg (収率 87%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1675, 1349, 1154.

### 製造例 1 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 9 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1013 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (174 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.33 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、

標記化合物 7 8 8 mg (収率 6 8 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 及び 3.62 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1156.

### 製造例 1 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (588 mg) を 3N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60℃で 6.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (1.00 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 405 mg (収率 72%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1675, 1349, 1154.

## 製造例 1 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 3 3 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1440 mg) をジクロロメタン (18 ml) 及びエタノール (18 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (233 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.49 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：60% アセトニトリル／水) で精製することにより、無定形固体 924 mg を得た。この固体 254 mg をエタノール (6 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.31 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 278 mg (収率 61%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1353, 1156.

## 製造例 1 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 3 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニ

ル] -N- [3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (676 mg) を 3 N 塩酸 (9 ml) 及びジオキサン (3 ml) の混合溶媒に溶解し、80℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：40%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 385 mg (収率 53%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1676, 1349, 1155.

### 製造例 15

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 37 で得られた N- [3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1700 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (227 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.42 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に

付すことにより、標記化合物 950 mg (収率 48%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1742, 1675, 1353, 1156.

### 製造例 1 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルボキシメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メトキシカルボニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (810 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60°C で 15 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 581 mg (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1676, 1348, 1155.

### 製造例 1 7

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩

参考例39で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(733mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(175mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.22ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物488mg(収率64%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1677, 1354, 1157.

製造例18

N-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸塩酸塩

製造例17で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]

スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (352 mg) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (0.50 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物109 mg (収率32%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1682, 1345, 1152.

### 製造例 19

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩

参考例43で得られたN - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1015 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (194 mg を水10 ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.36 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物737 mg (収率66%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m),

1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.28 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.87 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1675, 1352, 1156.

### 製造例 2 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 塩酸塩

製造例 1 9 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 (600 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン (1 滴) に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 466 mg (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.27 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.67 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1676, 1348, 1155.

### 製造例 2 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモ

イル酢酸エチル 塩酸塩

参考例47で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(835mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(150mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.19ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：40%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物685mg(収率75%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23(3H, t, J=7.0), 1.72-1.82(2H, m), 1.93-2.03(2H, m), 2.89(3H, s), 3.12-3.22(2H, m), 3.24-3.40(2H, m), 4.19(2H, q, J=7.0), 4.41(2H, s), 4.47(2H, d, J=6.0), 4.70(1H, m), 6.43(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58(1H, d, J=16.0), 7.28(1H, d, J=9.0), 7.39(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55(1H, t, J=8.0), 7.58(1H, d, J=2.5), 7.67(1H, d, J=8.0), 7.73(1H, d, J=8.0), 7.85(1H, s); IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1739, 1677, 1346, 1156.

## 製造例22

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 塩酸塩

製造例21で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩(502mg)を3N塩酸(20ml)及びジオキサン(5ml)の混合溶媒に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC,

溶出溶媒：25～50%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物346mg(収率72%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1679, 1344, 1155.

### 製造例 2 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例51で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1095mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(197mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.37ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：50%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物533mg(収率42%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59

(1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674, 1353, 1155.

## 製造例 2 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 2 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (533 mg) を 3 N 塩酸 (30 mL) に溶解し、60°C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30~50%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 427 mg (収率 84%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1676, 1349, 1155.

## 製造例 2 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモ

イル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 5 5 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (490 mg) をジクロロメタン (15 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (9 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (79 mg を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.17 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：40% アセトニトリル／水) で精製することにより、無定形固体 306 mg を得た。この固体 44 mg をエタノール (4 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.05 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 47 mg (収率 58%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675, 1352, 1155.

## 製造例 2 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 2 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (247 mg) を 3 N 塩酸 (12 ml) に溶解

し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (10m1) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物427mg (收率84%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1675, 1348, 1154.

### 製造例 27

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例59で得られたN - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (637mg) をジクロロメタン (30m1) 及びエタノール (15m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20m1) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (115mgを水10m1に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.21m1) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物456mg (收率62%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1352, 1155.

### 製造例 2 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 2 7 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (315 mg) を3N 塩酸 (20 mL) に溶解し、60℃で8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (0.50 mL) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 8 6 mg (収率 95%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1675, 1347, 1154.

### 製造例 2 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例6 3で得られたN-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1590mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(285mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.53ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 27%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1280mg(収率70%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1740, 1676, 1348, 1151.

製造例3 0

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例2 9で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]

フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (800 mg) を 3 N 塩酸 (40 mL) に溶解し、60°C で 9 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：35~50%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 673 mg (收率 88%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1675, 1345, 1154.

### 製造例 3 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩

参考例 6 7 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (945 mg) をジクロロメタン (30 mL) 及びエタノール (15 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 mL) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (166 mg を水 10 mL に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.31 mL) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 328 mg (收率 29%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1736, 1674, 1350, 1154.

### 製造例 3 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例 3 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (175 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60℃で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15~20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 74 mg (収率 44%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1675, 1347, 1155.

## 製造例 3 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩

参考例 7 2 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (971 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (171 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.32 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10 ~ 35% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 580 mg (収率 49%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675, 1351, 1155.

## 製造例 3 4

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (4-ピリジルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例3 3で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩(440mg)を3N 塩酸(10ml)に溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10~20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物155mg (収率37%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1675, 1347, 1154.

### 製造例3 5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 3塩酸塩

参考例7 7で得られたN-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1727mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(296mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.72ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25~30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無

定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 9 4 4 m g (収率 4 5 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1736, 1674, 1350, 1154.

### 製造例 3 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 3 塩酸塩

製造例 3 5 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 3 塩酸塩 (4 0 0 m g) を 3 N 塩酸 (2 0 m l) に溶解し、6 0 °C で 4. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 7 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 2 0 1 m g (収率 5 2 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89

(1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1730, 1675, 1347, 1154.

### 製造例 3 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 8 1 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 30 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 24 g を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 45 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1. 20 g (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1674, 1354, 1156.

### 製造例 3 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロ

ロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 3 7 で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (790mg) を 3N 塩酸 (20ml) に溶解し、60℃で4.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 522mg (収率 69%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.91 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1676, 1348, 1155.

製造例 3 9

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 8 9 で得られたN-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1100mg) をジクロロメタン (20ml) 及びエタノール (20ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (240mg を水 5ml に溶解) 及び 28%アンモニ

ア水 (0. 54 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 40 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 420 mg (収率 33%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675.

#### 製造例 40

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 39 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (260 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 220 mg (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd,

$J=9.0, 2.5)$ , 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.59 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1733, 1676.

#### 製造例 4 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (インドリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 9 5 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (インドリジン - 7 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (600 mg) をジクロロメタン (20 mL) 及びエタノール (20 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 mL) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (130 mg を水 5 mL に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.29 mL) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 mL) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 mL) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 140 mg (収率 20%) を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1675.

#### 製造例 4 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロ

ロ-4- (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 1 で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (インドリジン-7-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (130mg) を3N 塩酸 (15ml) に溶解し、60℃ で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物110mg (収率88%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1675.

## 製造例 4 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 9 9 で得られたN- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (570mg) をジクロロメタン (20ml) 及びエタノール (20ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (140mgを水5mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.31ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17.5%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.22ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物150

mg (収率 2.2 %) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674.

#### 製造例 4 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 4 3 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (250 mg) を 3N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 10 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 160 mg (収率 5.8 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1733, 1676.

#### 製造例 4 5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例104で得られたN-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1298mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(246mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.32ml)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1115mg(収率74%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 及び 2.06 (計 2H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1676, 1353, 1155.

製造例46

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例45で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(803mg)を3N 塩酸(20

m l) に溶解し、60°Cで8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 607 mg (收率 79%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) 7.71 (1H, d, J=8.0) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1733, 1676, 1350, 1154.

#### 製造例 47

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (1 - ホルムイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 70 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1200 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (208 mg を水 10 ml に溶解) 及び 2.8% アンモニア水 (0.40 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack

ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（20m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.50m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 6.62mg（収率 5.6%）を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(1-ホルムイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4.7 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.79g) をエタノール (25m1) に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩 (0.29g) 及びトリエチルアミン (0.72m1) を加えた後、同温で 16 時間放置した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (10m1) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.50g（収率 6.1%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t,

$J=8.0$ ), 7.60 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J=15.0$ , 7.0) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

#### 製造例 4 8

$N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - N - [3 - \text{クロロ} - 4 - (\text{1} - \text{ホルムイミドイルピペリジン} - 4 - \text{イルオキシ}) \text{フェニル}] \text{スルファモイル酢酸 2 塩酸塩}$

製造例 4 7 (b) で得られた  $N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - N - [3 - \text{クロロ} - 4 - (\text{1} - \text{ホルムイミドイルピペリジン} - 4 - \text{イルオキシ}) \text{フェニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$  (0. 35 g) を 3 N 塩酸 (1 5 mL) に溶解し、60°Cで4. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 mL) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 17 g (収率 52%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0$ , 6.0), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.32 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.5), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.59 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J=15.0$ , 7.0) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

#### 製造例 4 9

$N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - N - [3 - \text{クロロ} - 4 - [1 - (\text{1} - \text{イミノプロピル}) \text{ピペリジン} - 4 - \text{イルオキシ}] \text{フェニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$

製造例 4 7 (a) で得られた  $N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - N - [3 - \text{クロロ} - 4 - (\text{1} - \text{ホルムイミドイルピペリジン} - 4 - \text{イルオキシ}) \text{フェニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$  (0. 35 g) を 3 N 塩酸 (1 5 mL) に溶解し、60°Cで4. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 mL) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 17 g (収率 52%) を無色無定形固体として得た。

ロペニル] -N- [3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 77 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第98巻、第567頁 (1976年) [J. Amer. Chem. Soc., 98, 567 (1976)] に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオニミデート 塩酸塩 (0. 54 g) 及びトリエチルアミン (0. 88 ml) を加えた後、同温で 22 時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオニミデート 塩酸塩 (0. 18 g) 及びトリエチルアミン (0. 35 ml) を加え、室温でさらに 4. 5 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 57 g (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

### 製造例 50

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 49 で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (1-イミノプロピル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 42 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60℃で 6. 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧

下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(3m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.37g (収率93%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

#### 製造例 5 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - イミノフェニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例47 (a) で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.69g) をエタノール (20m1) に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート 塩酸塩 (0.63g) 及びトリエチルアミン (0.94m1) を加え、60℃で2.5時間攪拌した後、室温で16.5時間放置した。さらに60℃で11.5時間攪拌した後、室温で60.5時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (5m1) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.36g (収率45%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m),

3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d,  $J=6.0$ ), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.33 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

### 製造例 5 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - イミノフェニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - イミノフェニルメチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 25 g) を 3 N 塩酸 (1 2 ml) に溶解し、60°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 21 g (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.0$ ), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0, 5.0$ ), 6.56 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.32 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

### 製造例 5 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

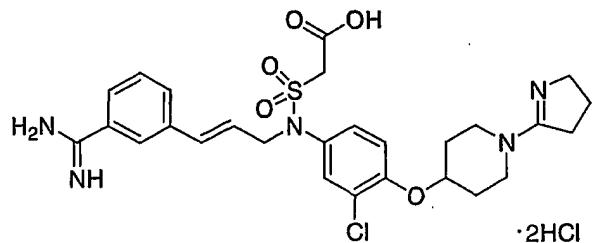
製造例4 7 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレバレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 25 g) 及びトリエチルアミン (0. 69 ml) を加え、同温で10時間攪拌した後、84時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (10 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.52 g (収率62%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1672, 1352, 1156.

#### 製造例5 4

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例5 3で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩(0.36g)を3N塩酸(15ml)に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15~18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N塩酸(3ml)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.32g(収率90%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s);

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1734, 1672, 1350, 1155.

### 製造例5 5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

製造例4 7 (a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩(0.81g)をエタノール(20ml)に溶解し、

室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁(1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン(0.33g)及びトリエチルアミン(0.74ml)を加え、35℃で3.5時間攪拌した後、室温で11時間放置し、さらに45℃で24時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(5ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.21g (収率23%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

### 製造例 5 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 5 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(0.28g)を3N 塩酸(12ml)に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸

(3 m l) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 19 g (収率 71 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

#### 製造例 5 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 75 g) をエタノール (25 m l) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (0. 39 g) 及びトリエチルアミン (0. 85 m l) を加え、同温で 7 時間攪拌した後、15 時間放置した。反応の進行が遅いため、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (0. 22 g) 及びトリエチルアミン (0. 51 m l) を加え、45 °C で 12 時間攪拌した後、室温で 11 時間放置し、さらに 45 °C で 10 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 30 g (収率 35 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m),

3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.46 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ ), 6.57 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.32 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.52-7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

### 製造例 5 8

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 5 7 で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N- [3-クロロ-4- [1- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 24 g) を3N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60°Cで6時間攪拌した。

反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 18 g (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d,  $J=5.5$ ), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ ), 6.57 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.32 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

### 製造例 5 9

N- [3- (3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] -N- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フ

エニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例108で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.46g)をジクロロメタン(50m1)及びエタノール(25m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(40m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.30gを水15m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.58m1)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物0.98g(収率68%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

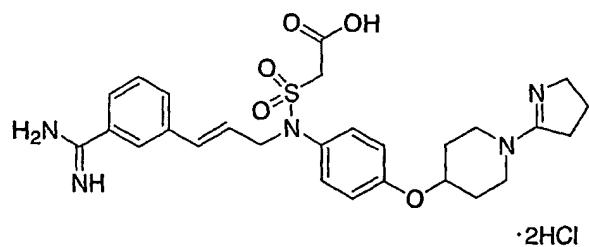
製造例59 (a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(0.52g)をエタノール(5m1)に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24

巻、第147頁（1992年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, **24**, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール（0. 26 g）及びトリエチルアミン（0. 60 ml）を加え、同温で29時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール（40 ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0. 75 ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0. 43 g（収率77%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1671, 1349, 1157.

#### 製造例 6 0

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩



製造例 5 9 (b) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペ

リジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 38 g) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (3 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 21 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1672, 1347, 1155.

#### 製造例 6 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 50 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オンより合成された 6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (0. 31 g) 及びトリエチルアミン (0. 60 ml) を加え、同温で 4 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2.5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合

物 0. 27 g (収率 47 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

### 製造例 6 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 6 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 76 g) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、60 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 60 g (収率 83 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

### 製造例 6 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9 (a) で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 51 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (0. 34 g) 及びトリエチルアミン (0. 60 ml) を加え、同温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 14 g (収率 24%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

製造例 6 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 6 3 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 96 g) を 3 N 塩酸 (25 ml) に溶解し、60℃で 6 時間攪拌した。反応液を室温

まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(5mL)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.54g (収率59%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

#### 製造例 6 5

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例112で得られたN - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1.90g) をジクロロメタン (40mL) 及びエタノール (40mL) の混合溶媒に溶解し、冰冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (45mL) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.34gを水15mLに溶解) 及び28% アンモニア水 (0.64mL) を加えた後、室温で13時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固

体をメタノール（20m1）に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液（1m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物1. 36g（収率73%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675.

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例65 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (700mg) をエタノール (15m1) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (405mg) 及びトリエチルアミン (0.57m1) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製することにより、無定形固体565mgを得た。この固体151mgをエタノール (4m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物157mg（収率66%）を無色無定形固体として得た。

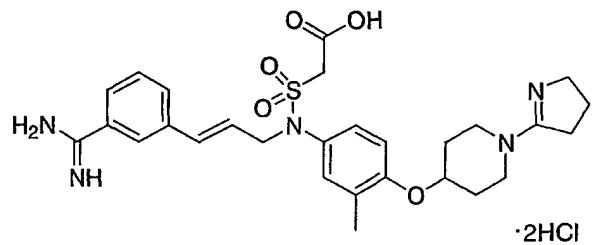
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H,

q,  $J=7.0$ ), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0$ , 6.0), 6.57 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.07 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.5), 7.29 (1H, d,  $J=2.5$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.89 (1H, s);

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1671, 1350, 1157.

### 製造例 6 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 6 5 (b) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (409 mg) を 4N 塩酸 (12 ml) に溶解し、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (10 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 266 mg (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0$ , 6.0), 6.56 (1H, d,  $J=16.0$ ),

7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1733, 1672, 1347, 1155.

### 製造例 6 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 6 5 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (730 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い ピペリジン - 2 - オン より合成された 6 - エトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン (482 mg) 及び トリエチルアミン (0.59 ml) を加え、同温で 2 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 28% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.39 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 331 mg (收率 36%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

## 製造例 6 8

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 6 7 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (265 mg) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 236 g (収率 93%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

## 製造例 6 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 6 5 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (640 mg) をエタノール (12 ml) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (348 mg) 及びトリエチルアミン (0.26 ml) を加え、同温で 2.5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.42m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 336mg (収率40%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

#### 製造例 7 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 6 9 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メチル - 4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (335mg) を3N 塩酸 (10m1) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (10m1) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 258mg (収率80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H,

m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

## 製造例 7 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 1 9 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 40 g) をジクロロメタン (2 0 m l) 及びエタノール (2 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を 2. 5 時間通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 50 g を水 5 m l に溶解) 及び 28 % アンモニア水 (1. 10 m l) を加えた後、室温で 1 3 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15 % アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 90 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 60 g (収率 25 %) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57

(1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1736, 1671, 1658.

(b) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

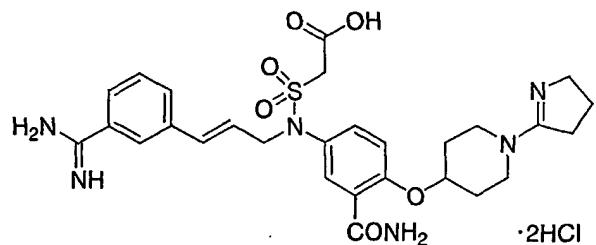
製造例 7 1 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (500 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (340 mg) 及びトリエチルアミン (0.77 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 420 mg (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1737, 1670.

製造例 7 2

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 7 1 (b) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (380 mg) を 3N 塩酸 (12 ml) に溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (1. 2 ml) 及び水 (5 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 240 mg (収率 65%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1670.

製造例 7 3

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-カル

バモイルー4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 1 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイルー4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]スルファモイル酢酸エチル (500mg) をエタノール (15ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン-2-オノンより合成された6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (360mg) 及びトリエチルアミン (0.77ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (630mg) 及びトリエチルアミン (0.77ml) を加え、同温で1日間攪拌した後、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (320mg) 及びトリエチルアミン (0.35ml) を加え、さらに同温で1日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (6ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.25ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 200mg (収率 31%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1673.

製造例 7 4

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイルー4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジ

ン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 7 3 で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (200 mg) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで3時間攪拌した。

反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：13%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (0.9 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 3 7 g (收率 71%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1674.

製造例 7 5

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 1 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (400 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7-メトキシ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン (280 mg) 及びトリエチルアミン (0.31 ml) を加え、さらに40°Cで12時間攪拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A;

YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5m1)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.20m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140mg(収率26%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1672.

#### 製造例76

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例75で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-アゼピン-7-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(130mg)を3N 塩酸(10m1)に溶解し、60℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(0.25m1)及び水(5m1)に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物50mg(収率40%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24

(2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1732, 1674.

## 製造例 7 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 122 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2.06 g) をジクロロメタン (50 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (45 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.34 g を水 15 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.63 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 21 g (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d,

$J=9.0$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1676.

(b)  $\text{N}-[3-(3-\text{アミジノフェニル})-2-(E)-\text{プロペニル}]-\text{N}-[4-\text{[1-(4,5-\text{ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル})\text{ピペリジン-4-イルオキシ}-3-\text{トリフルオロメチルフェニル}]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$

製造例 77 (a) で得られた  $\text{N}-[3-(3-\text{アミジノフェニル})-2-(E)-\text{プロペニル}]-\text{N}-[4-(\text{ピペリジン-4-イルオキシ})-3-\text{トリフルオロメチルフェニル}]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩$  (800 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセッジャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (370 mg) 及びトリエチルアミン (0.87 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (120 mg) 及びトリエチルアミン (0.26 ml) を加え、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 26% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 622 mg (収率 70%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t,  $J=8.0$ ), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.44 (1H, d,  $J=10.0$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1739, 1672, 1353, 1144.

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸2塩酸塩

製造例 77 (b) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (471 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 404 mg (収率 89%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1672, 1353, 1144.

製造例 79

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 77 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (900 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いピペリジン-2-オノンより合成された 6-メトキシ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、6-エトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン (480 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、室温で1日間攪拌した後、さらに40°Cで1日間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 429 mg (収率42%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1675, 1355, 1141.

#### 製造例80

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例79で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (291 mg) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°Cで5.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 240 mg (収率86%) を無色無定形固体として

得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1675, 1352, 1143.

### 製造例 8 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 7 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (900 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、7 - メトキシ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン (540 mg) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、さらに室温で 5 時間攪拌した後、40℃で 1 日間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 340 mg (收率 33%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-

7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1675, 1354, 1142.

### 製造例 8 2

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 8 1 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピン - 7 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (307 mg) を 3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60°C で 6.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 218 mg (収率 74%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1676, 1351, 1144.

### 製造例 8 3

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] チアジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スル

ファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 25 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第10巻、第323頁 (1972年) [Indian J. Chem., 10, 323 (1972)]に記載の方法に従い 3-チオモルホリンより合成された 5-エトキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン (0. 24 g) 及びトリエチルアミン (0. 23 ml) を加え、同温で4時間攪拌した後、45°Cで3時間攪拌し、室温で11時間放置した。さらに45°Cで12時間攪拌した後、室温で11時間放置した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (4 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 07 g (収率 24%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

#### 製造例 8 4

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (930 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、2, 3, 5, 6-テトラフルオロピリジン (0. 16 ml) 及びトリエチルアミン (0. 64 ml) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、

溶出溶媒：55%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物893mg(収率81%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ; 1739, 1677, 1351, 1147.

#### 製造例85

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例84で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(2,3,5,6-テトラフルオロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(356mg)を3N 塩酸(20ml)及び4N 塩化水素ジオキサン溶液(20ml)の混合溶媒に溶解し、60℃で8.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：40%アセトニトリル／水～アセトニトリルのみ)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物322mg(収率94%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1678, 1346, 1147.

### 製造例 8 6

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (N - エチルホルムイミドイル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 38 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第 75 卷、第 790 頁 (1963 年) [*Angew. Chem.*, 75, 790 (1963)] に記載の方法に従い N - エチルホルムアミドより合成されたメチル N - エチルホルムイミデート (0. 09 g) 及びトリエチルアミン (0. 30 ml) を加えた後、同温で 46 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 14 g (収率 35%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.5$ ), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=5.5$ ), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.32 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.52-7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=13.5$ ) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

### 製造例 8 7

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (N - エチルホルムイミドイル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 8 6 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(N-エチルホルムイミドイル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.38 g) を 3 N 塩酸 (14 ml) に溶解し、60°Cで6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.25 g (収率 67%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

### 製造例 8 8

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 4 7 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.75 g) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 卷、第 2645 頁 (1999 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4,5-ジヒドロオキサゾール (0.28 g) 及びトリエチルアミン (0.68 ml) を加え、同温で 22 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (5 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 23%アセトニトリル/水)

で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（2m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.56g（収率67%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s) ;  
MS (FAB, m/z) : 604 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

### 製造例 8 9

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 8 8 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.29g) を3N 塩酸 (12m1) に溶解し、60℃で10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (2m1) に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.23g（収率82%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1685, 1349, 1155.

## 製造例 9 0

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 126 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 30 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (35 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (25 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 40 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 90 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 40 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 07 g (収率 70%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

## 製造例 9 1

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 9 0 で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (700 mg) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で

4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (3. 3ml) 及び水 (10ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物580mg (収率86%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1675.

### 製造例92

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例47 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0. 78g) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従いアゾナン-2-オンより合成された9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン (0. 80g) 及びトリエチルアミン (0. 71ml) を加えた後、同温で18時間攪拌した。反応の進行が遅いため、9-メトキシ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン (0. 29g) 及びトリエチルアミン (0. 53ml) を加え、さらに72時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (5ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2ml)

を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-[1-(3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-アゾニン-9-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩及び不純物の混合物 0. 28 g を無色無定形固体として得た。

次いで、この混合物を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、50℃で 6 時間攪拌した後、室温で 61 時間放置し、50℃でさらに 7 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 09 g (収率 5.8%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

### 製造例 9 3

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 5 9 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (533 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 卷、第 2645 頁 (1999 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2-オキサゾリドンより合成された 2-エトキシ-4, 5-ジヒドロオキサゾール (235 mg)

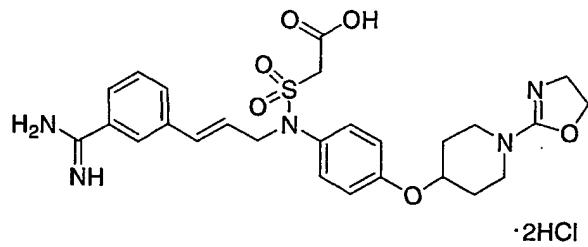
及びトリエチルアミン (0. 43 ml) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 36 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 278 mg (収率47%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 570 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

#### 製造例 9 4

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 9 3 で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (272 mg) を3N 塩酸 (10 ml) に溶解し、60°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%ア

セトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（4m1）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物209mg（収率80%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1687, 1346, 1156.

### 製造例95

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド 2  
塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例129で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド（955mg）をジクロロメタン（40m1）及びエタノール（20m1）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で9時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（30m1）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（193mgを水10m1に溶解）及び28%アンモニア水（0.375m1）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトイミド／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（1m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物354mg（収率44%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.19 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;  
 MS (FAB, m/z) : 443 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] エタンスルホンア  
ミド 2 塩酸塩

製造例95 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (311 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (260 mg) 及びトリエチルアミン (0.50 ml) を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 243 mg (収率 62%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.72 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.0), 3.50-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.55 (1H, d, J=15.5), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1674, 1625.

製造例96

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-

[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

参考例133で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド(839mg)をジクロロメタン(40ml)及びエタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(166mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.32ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒15%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物514mg(収率63%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.84 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.16 (2H, q, J=7.0), 3.20 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.64 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9.5), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.47 (1H, d, J=8.0), 7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド 2塩酸塩

製造例96 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-

-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタノルホンアミド 2 塩酸塩 (303 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (246 mg) 及びトリエチルアミン (0.46 ml) を加えた後、同温で12時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.90 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.40 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 170 mg (収率 45%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.71 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.17 (2H, q, J=7.0), 3.53 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.39 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.47 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1673, 1626.

### 製造例 9 7

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

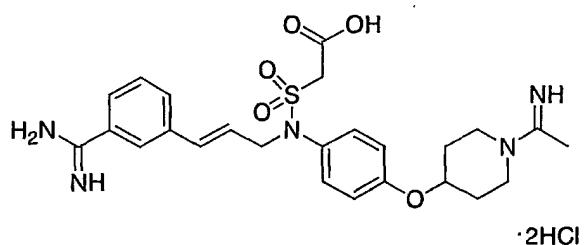
製造例 5 9 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1090 mg) をエタノール (40 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (705 mg) 及びトリエチルアミン (1.30 ml) を加えた後、同温で6時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させるこ

とにより、標記化合物 8 1.2 mg (収率 7.0 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.67-1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.50 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.5), 7.04 (2H, d, J=9.5), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1673, 1626.

### 製造例 9 8

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 9 7 で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (440 mg) を 3 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 15 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 331 mg (収率 7.8 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.29 (3H, s),

3.51 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.5, 6.0$ ), 6.55 (1H, d,  $J=16.5$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.5$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5$ ), 7.54 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1733, 1673, 1627.

### 製造例 9 9

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (5 - アミジノ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (5 - アミジノ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 236 で得られた  $\text{N} - [4 - (1 - t - \text{ブ} - \text{ト} - \text{キ} - \text{シ} - \text{カ} - \text{ル} - \text{ボ} - \text{ニ} - \text{ル} - \text{ピ} - \text{ペ} - \text{リ} - \text{ジ} - \text{ン} - 4 - \text{イ} - \text{ル} - \text{オ} - \text{キ} - \text{シ}) \text{ フ} - \text{エ} - \text{ニ} - \text{ル}] - \text{N} - [3 - (5 - \text{シ} - \text{ア} - \text{ノ} - 2 - \text{フ} - \text{ル} - \text{オ} - \text{ロ} - \text{フ} - \text{エ} - \text{ニ} - \text{ル}) - 2 - (E) - \text{プロ} - \text{ペ} - \text{ニ} - \text{ル}] \text{ エ} - \text{タ} - \text{ン} - \text{ス} - \text{ル} - \text{ホ} - \text{ン} - \text{ア} - \text{ミ} - \text{ド} (2.00 \text{ g})$  をジクロロメタン (60m1) 及びエタノール (40m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (50m1) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.39g を水 25m1 に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.76m1) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1. 20g (収率 61%) を淡褐色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.27 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.17 (2H, q,  $J=7.0$ ), 3.18 (2H, m), 4.49 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.64

(1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=8.5), 7.37 (2H, d, J=8.5), 7.45 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.11 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3056, 1676.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-アミジノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 9 9 (a) で得られたN-[3-(5-アミジノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (534mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (371mg) 及びトリエチルアミン (0.70ml) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 415mg (収率 75%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.18 (2H, q, J=7.0), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.81 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.5), 7.02 (2H, d, J=9.0), 7.37 (2H, d, J=9.0), 7.46 (1H, m), 7.78 (1H, m), 8.12 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3113, 1674, 1625.

#### 製造例 100

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

参考例137で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1.80g)をジクロロメタン(60m1)及びエタノール(40m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール(50m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.32gを水25m1に溶解)及び28%アンモニア水(0.62m1)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物0.78g(収率45%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.33 (1H, d, J=14.5), 4.45 (1H, m), 4.46 (1H, d, J=14.5), 4.59 (1H, m), 6.46 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.90 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1676.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩

製造例100(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル2塩酸塩(631mg)をエタノール(30m1)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(397mg)及びトリエチルアミン(0.75m1)を加えた後、同温で64時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン

溶液 (2 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 24%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 423 mg (収率 60%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=6.5), 1.65-1.79 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.48-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=6.5), 4.28 (1H, dd, J=14.5, 6.0), 4.34 (1H, d, J=15.0), 4.43 (1H, dd, J=14.5, 4.5), 4.49 (1H, d, J=15.0), 4.70 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.5), 6.49 (1H, m), 6.90 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.93 (1H, d, J=3.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.72 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1673, 1624.

#### 製造例 101

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メトキシ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 141 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (985 mg) をジクロロメタン (30 m l) 及びエタノール (15 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (172 mg を水 10 m l に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.33 m l) を加えた後、室温で 13 時間放置した。反応液に 4 N 塩

化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.40ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 560mg (収率 58%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.84 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.56 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.11 (1H, d, J=2.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.90 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

(b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メトキシフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

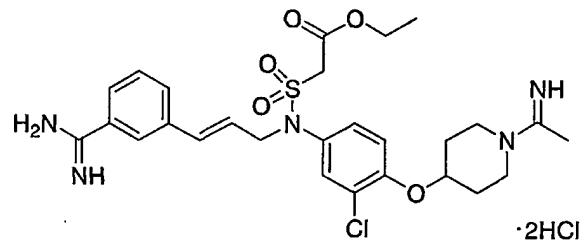
製造例 101 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - メトキシ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (392mg) をエタノール (20ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (241mg) 及びトリエチルアミン (0.45ml) を加えた後、同温で 38 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.80ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.30ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 317mg (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.47-3.59 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.62 (1H, m), 6.47 (1H,

dt,  $J=15.5, 5.5$ ), 6.57 (1H, d,  $J=15.5$ ), 6.99 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$ ), 7.11 (2H, m), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.91 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1674, 1625.

## 製造例 102

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩



製造例 47 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (387 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (232 mg) 及びトリエチルアミン (0.44 ml) を加えた後、同温で 5 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.25 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 268 mg (収率 6.6%) を無色無定形固体として得た。

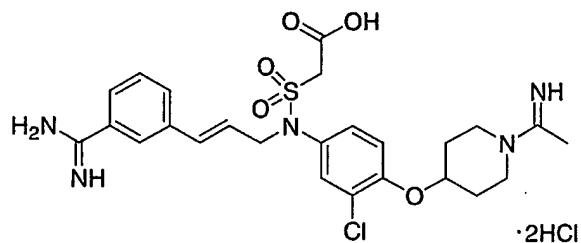
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55 - 3.78 (4H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt,  $J=15.5, 6.0$ ), 6.58 (1H, d,  $J=15.5$ ), 7.33

(1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=3.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1673, 1623.

### 製造例 103

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 102 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (187 mg) を 3N 塩酸 (7 mL) に溶解し、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS YMC、溶出溶媒 : 15% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 mL) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 mL) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 147 mg (収率 82%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.79 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.54-3.75 (4H, m), 4.23 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1673, 1625.

## 製造例 104

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-フルオロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 145 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1210 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール (20 ml) に溶解させた後、塩化アンモニウム水溶液 (215 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.41 ml) を加え、室温で 17 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：17% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.30 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 798 mg (収率 67%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.09 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=7.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, bs) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

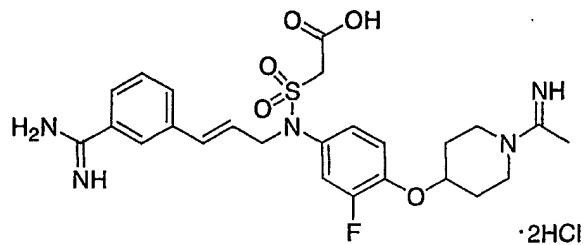
製造例 104 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (467 mg) をエタノール (25 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (293 mg) 及びトリエチルアミン (0.55 ml) を加えた後、同温で 66 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.30 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 284 mg (収率 57%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.51 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.57 (1H, d, J=15.5), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, t, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=12.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.73 (2H, m), 7.95 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1673, 1623.

製造例 105

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 104 (b) で得られた N-[4-((1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (199 mg) を 3 N 塩酸 (7 ml) に溶解し、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.20 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 163 mg (収率 86%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.77 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, t, J=8.5), 7.43 (1H, dd, J=13.0, 2.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3295, 1733, 1673, 1624.

### 製造例 106

N-[4-((1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]

-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例234で得られたN-[4-(1-*t*-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.03g)をジクロロメタン(40ml)及びエタノール(40ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(45ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.36gを水15mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.68ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.49g(収率75%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.05 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.37 (1H, d, J=7.5), 7.38 (2H, d, J=9.5), 7.61 (1H, dd, J=7.5, 2.0), 7.86 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例106 (a)で得られたN-[3-(5-アミジノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(1.43g)をエタノール(40ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.60g)及びトリエチルアミン(1.

4 m l) を加えた後、同温で13時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素酢酸エチル溶液(2 m l)を加えた後、减压下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール(20 m l)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(0.8 m l)を加えた後、减压下濃縮乾固させることにより、標記化合物1. 18 g (收率77%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.67-1.80 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.49 - 3.61 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.66 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.5), 7.38 (1H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.5), 7.64 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.88 (1H, d, J=2.0) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1626.

### 製造例 107

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 77 (a) で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 13 g) をエタノール(20 m l)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 65 g) 及びトリエチルアミン (1. 20 m l) を加えた後、同温で13時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、减压下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水) で精製した、得られた無定形固体をメタノール(20 m l)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(0.5 m l)を加えた後、减压下濃縮乾固させることにより、標記化合物1. 04 g (收率87%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.07

(2H, m), 2.30 (3H, s), 3.59-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d,  $J=6.5$ ), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt,  $J=16.5, 6.5$ ), 6.58 (1H, d,  $J=16.5$ ), 7.44 (1H, d,  $J=9.5$ ), 7.56 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.71 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1739, 1673, 1618.

## 製造例 108

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-トリフルオロメチルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 107 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-トリフルオロメチルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (321 mg) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 231 mg (収率 75%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.79 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-3.75 (4H, m), 4.32 (2H, s), 4.50 (2H, d,  $J=6.5$ ), 4.96 (1H, m), 6.47 (1H, dt,  $J=17.0, 6.5$ ), 6.57 (1H, d,  $J=17.0$ ), 7.43 (1H, d,  $J=10.0$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.71 (4H, m), 7.92 (1H, s) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3102, 1734, 1675, 1617.

## 製造例 109

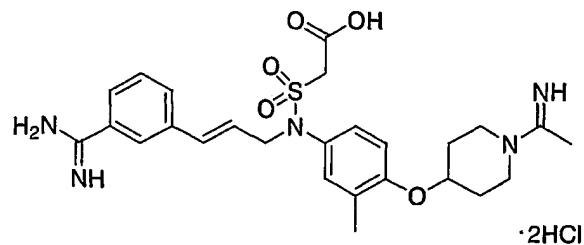
N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-メチルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 6 5 (a) で得られた N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-メチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 23 g) をエタノール (40 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 52 g) 及びトリエチルアミン (1. 20 ml) を加えた後、同温で 13 時間搅拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 60 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 10 g (收率 84%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.77 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1672, 1624.

### 製造例 110

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 109 で得られた N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (480 mg) を 3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物 315 mg (収率 69%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.62 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.12 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=8.5), 7.36 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=8.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3067, 1678, 1608, 1497.

### 製造例 111

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 148 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.59 g) をジクロロメタン (15 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml)

1) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.21 g を水 4 m l に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.53 m l) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物 1.10 g (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.66 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, s); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1674.

(b) N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノ - 5 - メチルフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 111 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノ - 5 - メチルフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (800 mg) をエタノール (25 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1400 mg) 及びトリエチルアミン (2.2 m l) を加えた後、同温で 27 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを酢酸エチルに懸濁させた後、ろ取することにより、標記化合物 400 mg (収率 41%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.56 (計 2H, 各

s), 7.70 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1672, 1625.

### 製造例 1 1 2

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノ - 5 - メチルフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 1 1 1 で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノ - 5 - メチルフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (200 mg) を 1N 塩酸 (8 mL) に溶解し、80°C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を水に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.2 mL) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1 1 0 mg (収率 57%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.60-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.0), 4.70 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (計 2H, 各 s), 7.69 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 528 (M+H-2HCl)<sup>+</sup>.

### 製造例 1 1 3

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチ

ル 2 塩酸塩

参考例150で得られたN-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1530mg)をジクロロメタン(15ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(200mgを水4mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.50ml)を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物550mg(収率41%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.42 (1H, m), 7.73 (2H, m);

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1737, 1677.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例113 (a)で得られたN-[3-(3-アミジノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(350mg)をエタノール(14ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(160mg)及びトリエチルアミン(0.36ml)を加えた後、同温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(8ml)に溶解し、4N 塩化水素酢酸工

チル溶液 (0.5 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 27.9 mg (収率 6.5 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.65 (2H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.42 (2H, d, J=5.5), 4.71 (1H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, m), 7.73 (2H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1675, 1618.

#### 製造例 114

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アセトアミド 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アセトアミド 2 塩酸塩

参考例 156 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アセトアミド (1.203 mg) をジクロロメタン (6.0 m l) 及びエタノール (3.0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (5.0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (2.71 mg を水 2.5 m l に溶解) 及び 2.8 % アンモニア水 (0.51 m l) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 13 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (1.0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 8.53 mg (収率 7.2 %) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.78 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.11 (2H, m),

2.90-3.30 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.50-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.71 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675, 1626.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] アセトイミド 2  
塩酸塩

製造例 114 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アセトイミド 2 塩酸塩 (400 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (320 mg) 及びトリエチルアミン (0.60 ml) を加えた後、同温で 12 時間搅拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 342 mg (收率 79%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.74 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.95 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.60-4.80 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.95 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1624.

製造例 115

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-  
[3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -2-ヒドロキシアセトイミド 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシアセトアミド 2 塩酸塩

参考例157で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-2-ヒドロキシアセトアミド(977mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(213mgを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.40ml)を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC

(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：11%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(10ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.50ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物685mg(収率72%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.84 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.90-3.80 (6H, m), 4.36 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.50 (2H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5), 7.28 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1673.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-2-ヒドロキシアセトアミド 2 塩酸塩

製造例115 (a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシアセトアミド 2 塩酸塩(385mg)をメタノール(20ml)に溶解し、室温で、

エチルアセトイミデート 塩酸塩 (300 mg) 及びトリエチルアミン (0.56 ml) を加えた後、同温で12時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 14%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3.6 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.30-3.90 (6H, m), 4.39 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.40-6.60 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.93 (1H, s) ; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671.

#### 製造例 116

3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]-N-ベンジルアミノ]-1-(E)-プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

(a) 3-[3-[N-ベンジル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ]-1-(E)-プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 155 で得られた 3-[3-[N-ベンジル-N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ]-1-(E)-プロペニル] ベンゾニトリル (916 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (187 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.46 ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Cosmosil (登録商標) 75C18 - PREP; Nacalai Tesque、溶出溶媒: 5%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4

N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 581 mg (収率 60 %) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.78 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.15 (2H, m), 4.35 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.76 (2H, m), 6.61 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, m), 7.20-7.35 (3H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.57 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

(b) 3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - ベンジルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 116 (a) で得られた 3 - [3 - [N - ベンジル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (335 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (230 mg) 及びトリエチルアミン (0. 51 ml) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 30 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 252 mg (収率 70 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.50-1.75 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.90 (4H, m), 4.40 (2H, m), 4.50-4.90 (3H, m), 6.63 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.74 (1H, d, J=16.0), 6.97 (2H, d, J=8.5), 7.15-7.30 (3H, m), 7.40-7.60 (4H, m), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.77 (1H, d, J=7.5), 7.92 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1624.

## 製造例 117

3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3塩酸塩

(a) 3-[3-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3塩酸塩

参考例 151 で得られた 3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (900 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (222 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.54 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 735 mg (収率 77%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.82 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.79 (1H, d, J=16.0), 7.05 (2H, m), 7.20-7.45 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1675.

(b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3塩酸塩

製造例 117 (a) で得られた 3-[3-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩 (34

5 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.85 mg) 及びトリエチルアミン (0.52 ml) を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 30%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 272 mg (収率 72%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.73 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (s, 3H), 3.40-3.95 (4H, m), 4.06 (2H, d, J=6.5), 4.69 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.10 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60 (1H, t, J=8.0), 7.70-7.80 (2H, m), 7.87 (1H, s);  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1672, 1625.

### 製造例 118

3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-イソプロピルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

(a) 3-[3-[N-イソプロピル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 154 で得られた 3-[3-[N-4-(1-t-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル-N-イソプロピルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (705 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (159 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28%アンモニア水 (0.39 ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン

溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 m l) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 570 mg (収率 70%) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.16 (3H, m), 1.40 (3H, m), 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.41 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.40 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.13 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.85 (4H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

(b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-イソプロピルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 118 (a) で得られた 3-[3-[N-イソプロピル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩 (310 mg) をメタノール (20 m l) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (229 mg) 及びトリエチルアミン (0.52 m l) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 m l) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 259 mg (収率 77%) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.17 (3H, d, J=6.0), 1.43 (3H, d, J=6.0), 1.70 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-4.05 (5H, m), 4.41 (2H, m), 4.74 (1H, m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.50-7.65 (2H, m), 7.70-7.90 (4H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1672, 1623.

製造例 119

2 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル]  
- N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] 酢酸エチ  
ル 3 塩酸塩

(a) 2 - [N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N  
- [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] 酢酸エチル 3 塩酸塩

参考例 158 で得られた 2 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] 酢酸エチル (1305 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (269 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.66 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 652 mg (収率 48%) を淡黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.18 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.80 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.11 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.10-4.20 (4H, m), 4.42 (1H, m), 6.55 (1H, dt,  $J=16.0, 5.0$ ), 6.65 (2H, d,  $J=9.0$ ), 6.67 (1H, d,  $J=16.0$ ), 6.87 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.56 (1H, t,  $J=7.5$ ), 7.65-7.80 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1747, 1675.

(b) 2 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フエ

ニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] アミノ] 酢酸エチル 3 塩酸塩

製造例 119 (a) で得られた 2- [N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] 酢酸エチル 3 塩酸塩 (400 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (270 mg) 及びトリエチルアミン (0.61 ml) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 24%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 350 mg (収率 81%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.70 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.45-3.85 (4H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.25 (4H, m), 4.48 (1H, m), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.66 (2H, d, J=9.0), 6.67 (1H, d, J=16.0), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1747, 1672, 1623.

製造例 120

3- [3- [N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-エチルアミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

(a) 3- [3- [N-エチル-N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 153 で得られた 3- [3- [N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N-エチルアミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンズアミジン (770 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌

した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20m1）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（178mgを水10m1に溶解）及び28%アンモニア水（0.44m1）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液（1m1）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.50m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物570mg（収率70%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.07 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.60 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.72 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=8.5), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.66 (1H, d, J=7.5), 7.70-8.00 (4H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

(b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-エチルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例120 (a) で得られた3-[3-[N-エチル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩 (420mg) をメタノール（20m1）に溶解し、室温で、エチルアセトイミドート 塩酸塩 (319mg) 及びトリエチルアミン (0.72m1) を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液（1m1）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0.50m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物287mg（収率63%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.09 (3H, t, J=7.0), 1.71 (2H, m), 2.03

(2H, m), 2.32 (3H, s), 3.50-3.95 (6H, m), 4.30 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.73 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.30 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.75-7.90 (4H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1673, 1623.

### 製造例 121

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 160 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2349 mg) をジクロロメタン (60 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (100 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (440 mg を水 50 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.83 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 272 mg (収率 12%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.25 (2H, m), 3.15-3.50 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 5.12 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.01 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1737, 1675.

(b)  $\text{N}-[\text{4-}(\text{1-アセトイミドイルピロリジン-3-イルオキシ})\text{フェニル}]$   
 $-\text{N}-[\text{3-}(\text{3-アミジノフェニル})-\text{2-}(\text{E})-\text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 121 (a) で得られた  $\text{N}-[\text{3-}(\text{3-アミジノフェニル})-\text{2-}(\text{E})-\text{プロペニル}]$   $-\text{N}-[\text{4-}(\text{ピロリジン-3-イルオキシ})\text{フェニル}]$  スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (400 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (350 mg) 及びトリエチルアミン (0.50 ml) を加えた後、同温で 12 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 255 mg (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.0$ ), 2.10-2.30 (2H, m), 2.26 及び 2.29 (計 3H, 各 s), 3.40-4.05 (4H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=5.5$ ), 5.10-5.30 (1H, m), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ ), 6.56 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.01 及び 7.02 (計 2H, 各 d,  $J=9.0$ ), 7.42 及び 7.43 (計 2H, 各 d,  $J=9.0$ ), 7.54 (1H, t,  $J=7.5$ ), 7.65-7.75 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1672, 1629.

製造例 122

$2-[\text{N}-[\text{4-}(\text{1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ})\text{フェニル}]$   
 $-\text{N}-[\text{3-}(\text{3-アミジノフェニル})-\text{2-}(\text{E})-\text{プロペニル}]$  アミノ] プロピオ  
ン酸エチル 3 塩酸塩

(a)  $2-[\text{N}-[\text{3-}(\text{3-アミジノフェニル})-\text{2-}(\text{E})-\text{プロペニル}]$   $-\text{N}$

– [4 – (ピペリジン-4 – イルオキシ) フェニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩

参考例 159 で得られた 2 – [N – [4 – (1 – t – プトキシカルボニルピペリジン – 4 – イルオキシ) フェニル] – N – [3 – (3 – アジノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル (882 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (177 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.43 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 384 mg 及び純度の低い標記化合物 200 mg (収率 41% 以上) をそれぞれ褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.44 (3H, d, J=7.0), 1.78 (2H, m), 2.04 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.18 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.96-4.15 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.55 (1H, q, J=7.0), 6.55 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.72 (2H, d, J=8.5), 6.86 (2H, d, J=8.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1745, 1681.

(b) 2 – [N – [4 – (1 – アセトイミドイルピペリジン – 4 – イルオキシ) フェニル] – N – [3 – (3 – アジノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩

製造例 122 (a) で得られた 2 – [N – [3 – (3 – アジノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] – N – [4 – (ピペリジン – 4 – イルオキシ) フェニル] アミノ] プロピオン酸エチル 3 塩酸塩を含む混合物 (544 mg) をメタノール (30 ml) に溶

解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (360 mg) 及びトリエチルアミン (0.81 ml) を加えた後、同温で12時間搅拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 468 mg (収率2行程47%) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.45 (3H, d, J=7.0), 1.68 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0), 3.95-4.20 (2H, m), 4.49 (1H, m), 4.56 (1H, q, J=7.0), 6.56 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.64 (1H, d, J=16.0), 6.76 (2H, d, J=9.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1745, 1673, 1623.

### 製造例 123

3 - [3 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - メチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

(a) 3 - [3 - [N - メチル - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 152 で得られた 3 - [3 - [N - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル - N - メチルアミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル (761 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、冰冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (181 mgを水10 mlに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.44 ml) を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶

出溶媒：8%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(10m1)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.50m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物401mg(収率50%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.83 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.95-3.25 (7H, m), 4.22 (2H, m), 4.60 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.71 (1H, d, J=16.0), 6.90-7.90 (8H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1675.

(b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-メチルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例123 (a) で得られた3-[3-[N-メチル-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩(368mg)をメタノール(20m1)に溶解し、室温で、エチルアセトイミドート 塩酸塩(290mg)及びトリエチルアミン(0.65m1)を加えた後、同温で12時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(1m1)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をメタノール(10m1)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.50m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物288mg(収率72%)を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.40-3.70 (4H, m), 4.29 (2H, d, J=7.0), 4.75 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.76 (1H, d, J=16.0), 7.15 (2H, d, J=9.0), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.70-7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1625.

## 製造例 124

3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

(a) 3-[3-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[4-(ペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンズアミジン 3 塩酸塩

参考例 161 で得られた 3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1098 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (246 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.60 ml) を加えた後、室温で 12 時間放置した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 555 mg (収率 48%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.60 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.48 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.69 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1676.

(b) 3-[3-[N-[4-(1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ)

フェニル] - N - (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩

製造例 124 (a) で得られた 3 - [3 - [N - (2-ヒドロキシエチル) - N - [4 - (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンズアミジン 3 塩酸塩 (295 mg) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (362 mg) 及びトリエチルアミン (0.41 ml) を加えた後、同温で 2 時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 16% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 175 mg (収率 55%) を薄黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.71 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.40-4.00 (8H, m), 4.32 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.70 (1H, d, J=16.0), 7.08 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1673, 1626.

製造例 125

N - [4 - (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] - N - [3 - (3-アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3-アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - エトキシカルボニル - 4 - (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 164 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] - N - [3 - (3-シアノフェニル)

－2－(E)－プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.45g)をジクロロメタン(25m1)及びエタノール(25m1)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20m1)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.44gを水5m1に溶解)及び28%アンモニア水(1.00m1)を加え、室温で30分間攪拌した後、15時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20m1)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1.90m1)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.41g(収率58%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.29 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.40 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1729, 1676.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例125 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-エトキシカルボニル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩(1.24g)をエタノール(20m1)に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩(0.72g)及びトリエチルアミン(1.70m1)を加え、室温で30分間攪拌した後、15時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル／水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10m1)に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1.30m1)を加えた後、減圧下濃縮乾

固させることにより、標記化合物 1. 01 g (収率 76 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.27 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.60-3.70 (3H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.26 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.90 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.65-7.70 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1730, 1673, 1624.

#### 製造例 126

N - [4 - (1 - アセトイミドイルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルボキシフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 125 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 30 g) を 3 N 塩酸 (6 mL) に溶解し、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 10 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1. 10 mL) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 22 g (収率 79 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.86 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1726, 1673, 1627.

#### 製造例 127

N- [4- (1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ) - 3-プロモフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - N- [3- プロモ- 4- (ペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 6 8 で得られた N- [3- プロモ- 4- (1- t- プトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 20 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 40 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 90 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1. 70 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 34 g (収率 61%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1675.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ) - 3-プロモフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 127 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-プロモ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 17 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 67 g) 及びトリエチルアミン (1. 50 ml) を加え、室温で2時間攪拌した後、14時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1. 20 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 97 g (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1674, 1625.

### 製造例 128

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-プロモフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 127 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-プロモフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 80 g) を3 N 塩酸 (15 ml) に溶解し、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 37 g (収率 48%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.55-3.75 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.89 (1H, m) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1732, 1672, 1626.

### 製造例 1 2 9

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - イソプロピルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - イソプロピル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 1 7 3 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - イソプロピルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 82 g) をジクロロメタン (3 0 m l) 及びエタノール (3 0 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (2 0 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 35 g を水 5 m l に溶解) 及び 28 % アンモニア水 (0. 80 m l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した後、1 3 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (2 0 m l) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1. 40 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物 0. 92 g (収率 51 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=7.0), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.21 (1H, m), 4.21 (2H,

q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, m) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1676.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 129 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - N- [3-イソプロピル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 78 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 50 g) 及びトリエチルアミン (1. 10 ml) を加え、室温で 7 時間攪拌した後、12 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 25% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 90 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 67 g (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.14 (6H, d, J=7.0), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.28 (1H, d, J=3.0), 7.55 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1739, 1673, 1623.

製造例 130

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スル

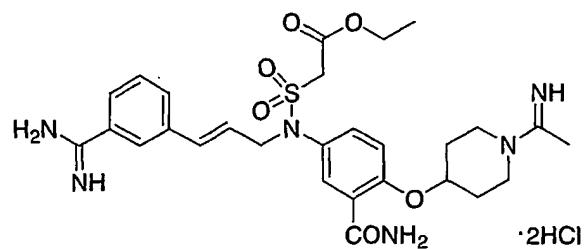
ファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 129 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.51 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、90°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.70 ml) に溶解し、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.33 g (収率 66%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.14 (6H, d, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.54 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1673, 1625.

## 製造例 131

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩



製造例 71 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロ

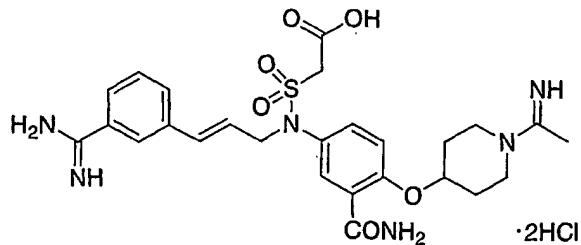
ロペニル] -N- [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 44 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 27 g) 及びトリエチルアミン (0. 60 ml) を加え、室温で30分間攪拌した後、14時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0. 50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物 0. 37 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1672.

### 製造例 132

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 131 で得られた N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-カルバモイルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E)

ープロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 20 g) を 1. 5 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0. 75 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 14 g (収率 71%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.77 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1729, 1672.

### 製造例 133

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N' - メチルカルバモイル) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - (N' - メチルカルバモイル) - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 177 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - (N' - メチルカルバモイル) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 50 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 29 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 66 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-

Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20m1）に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液（1.5m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物1. 14g（収率73%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.79 (3H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.12 (2H, m), 7.92 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1676, 1641.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N'-メチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例133 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-(N'-メチルカルバモイル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1.00g) をエタノール（30m1）に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.60g) 及びトリエチルアミン (1.35m1) を加えた後、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液（1.00m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物0.79g（収率74%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.80 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1673, 1633.

製造例 134

$\text{N} - [4 - (\text{1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - (\text{N}' - \text{メチルカルバモイル}) \text{フェニル}] - \text{N} - [3 - (\text{3-アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] \text{スルファモイル酢酸 2 塩酸塩}$

製造例 133 (b) で得られた  $\text{N} - [4 - (\text{1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - (\text{N}' - \text{メチルカルバモイル}) \text{フェニル}] - \text{N} - [3 - (\text{3-アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.53 g)}$  を 1.5 N 塩酸 (30 ml) に溶解し、60°Cで8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.20 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.42 g (収率 82%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.50-3.85 (4H, m), 4.25 (2H, s), 4.47 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.84 (1H, m), 6.45 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.57 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.27 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1732, 1673, 1628.

製造例 135

$\text{N} - [4 - (\text{1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - (\text{N}', \text{N}' - \text{ジメチルカルバモイル}) \text{フェニル}] - \text{N} - [3 - (\text{3-アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$

(a)  $\text{N} - [3 - (\text{3-アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - \text{N} - [3 - (\text{N}', \text{N}' - \text{ジメチルカルバモイル}) - 4 - (\text{ピペリジン-4-イルオキシ}) \text{フェニル}] \text{スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩}$

参考例 181 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.70 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.30 g を水 5 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.70 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、13 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (1.00 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.75 g (収率 44%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.95 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, d, J=9.0), 7.30 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1676, 1618.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 135 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.60 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.35 g) 及びトリエチルアミン (0.80 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、12 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A;

YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20m1）に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液（0.60m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.47g（収率73%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.85 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35-4.55 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1673, 1618.

### 製造例 136

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 135 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N', N'-ジメチルカルバモイル)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.30g) を1.5N 塩酸 (10m1) に溶解し、60℃で9.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1.20m1) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.24g（収率83%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.65-1.85 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 4.25 (2H, s), 4.35-4.55 (2H, m), 4.78 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=3.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1733, 1672, 1614.

### 製造例 137

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 185 で得られた N- [4- (1-*t*-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-シアノ-2-メトキシメトキシフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 4 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (40 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 2 g を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 5 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、12 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製し、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 1 g (収率 4%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.23 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.19 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.40 (2H, s), 4.45 (2H, d,  $J=6.0$ ), 4.78 (1H, m), 6.38 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.66 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.04 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.31 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$ ), 7.56 (1H, d,  $J=3.0$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.0$ ).

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3-クロロフェニル] -N- [3- (5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル) -2- (E) -

プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 137 (a) で得られた N-[3-(5-アミジノ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (0.05 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.04 g) 及びトリエチルアミン (0.08 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した後、13 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.05 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.04 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.80 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.65 (1H, d, J=16.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.56 (1H, d, J=2.0), 7.63 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.95 (1H, d, J=2.0) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1671.

## 製造例 138

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 193 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.50 g) をジク

ロロメタン (20m1) 及びエタノール (20m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20m1) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.26gを水5m1に溶解) 及び28%アンモニア水 (0.60m1) を加え、室温で4時間攪拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.55g (収率37%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.88 (1H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1672.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例138 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (0.51g) をエタノール (25m1) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.30g) 及びトリエチルアミン (0.70m1) を加え、室温で1時間攪拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10m1) に溶解し、4N 塩化水素酢酸エチル溶液 (0.50m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.36g (収率66%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m),

1.90-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.89 (1H, m) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1671, 1622.

## 製造例 139

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 138 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.20 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0.80 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.16 g (収率 83%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.42 (1H, m), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.80 (3H, m), 7.87 (1H, m) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1730, 1671, 1628.

## 製造例 140

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイル - 5 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 200 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (3. 20 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 59 g を水 8 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1. 34 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、15 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (3. 00 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 2. 85 g (収率 90%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.90-3.00 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.54 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1672.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 140. (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2. 68 g) をエタノール (4

0 m l) に溶解し、氷冷下、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1. 58 g) 及びトリエチルアミン (3. 55 m l) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、13 時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 m l) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0. 44 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 38 g (収率 13%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1672, 1625.

#### 製造例 141

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 140 (b) で得られた N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 24 g) を 3 N 塩酸 (20 m l) に溶解し、70℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1. 00 m l) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 18 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.25 (1H, m),

4.27 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, m) ;  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1731, 1672.

## 製造例 1 4 2

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 2 0 5 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジフルオロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1823 mg) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (15 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 5. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (315 mg を水 10 ml に溶解) 及び 28 % アンモニア水 (0. 59 ml) を加えた後、室温で 15 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1214 mg (収率 68 %) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.91 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d,

$J=8.0$ ), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1738, 1676.

(b)  $N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

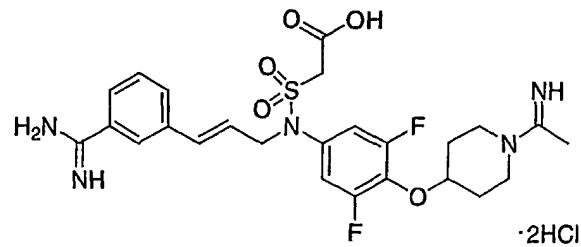
製造例 142 (a) で得られた  $N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}] - N - [3, 5 - \text{ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル}]$  スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1020 mg) をエタノール (30 ml) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (620 mg) 及びトリエチルアミン (1.17 ml) を加えた後、室温で 15 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (15 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物を 851 mg (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.22 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.76-1.83 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.18 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.46 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d,  $J=6.0$ ), 6.43 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.62 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1739, 1673, 1624.

製造例 143

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例142 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (415 mg) を 2 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 15% アセトニトリル/水 (20 ml) に溶解し、1 N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 319 mg (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.46 (1H, m), 4.52 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.38 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3123, 1733, 1674, 1626.

### 製造例 144

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジクロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エ

チル 2 塩酸塩

参考例209で得られたN-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2057mg)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(40ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(337mgを水20mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.63ml)を加えた後、室温で15時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(2.0ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：23%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20ml)に溶解し、1N 塩酸(1.0ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1002mg(収率49%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.15 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.53 (4H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=7.5), 7.67 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.74 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1676.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例144 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3, 5-ジクロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(800mg)をエタノール(30ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(462mg)及びトリエチルアミン(0.87ml)を加えた後、同温で15時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack

ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（20m1）に溶解し、1N 塩酸（1.0m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物722mg（収率85%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.53 (5H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.63 (1H, d, J=16.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.67 (2H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1739, 1674, 1624.

#### 製造例145

N-[4-(1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例144 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (300mg) を2N 塩酸（20m1）に溶解し、60℃で6時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を18%アセトニトリル／水（20m1）に溶解し、1N 塩酸（1.0m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物233mg（収率81%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.80-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.80-4.00 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.53 (2H, d, J=6.0), 4.53 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.67 (2H, s), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3127, 1733, 1673, 1625.

## 製造例 146

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) -3, 5-ジメチルフェニル] -N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸メチル 2 塩酸塩

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- [3, 5-ジメチル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 213 で得られた N- [4- (1- t-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3, 5-ジメチルフェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 75 g) をジクロロメタン (30 m l) 及びエタノール (15 m l) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 m l) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 31 g を水 15 m l に溶解) 及び 28 % アンモニア水 (0. 57 m l) を加えた後、室温で 14 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20 % アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20 m l) に溶解し、1 N 塩酸 (1 m l) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1. 21 g (収率 70 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.94 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.12 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.17 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1676.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸メチル 2 塩酸塩

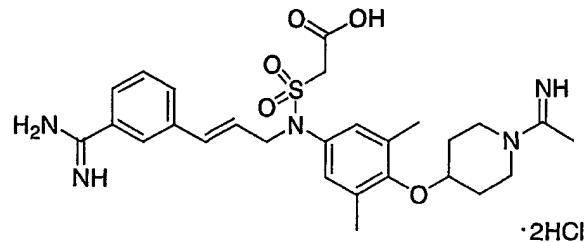
製造例 146 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1.00 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0.62 g) 及びトリエチルアミン (1.16 ml) を加えた後、同温で 14 時間攪拌した。反応液に 4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (20 ml) に溶解し、1N 塩酸 (1.0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.81 g (収率 78%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.16 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1743, 1673, 1626.

製造例 147

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例146 (b) で得られたN-[4-[(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸メチル2塩酸塩(620mg)を2N塩酸(20ml)に溶解し、60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 18%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を18%アセトニトリル/水(20ml)に溶解し、1N 塩酸(1.0ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物220mg(収率57%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.17 (2H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3131, 1733, 1673, 1626.

#### 製造例148

4-[N-[4-[(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル3塩酸塩

(a) 4-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酢酸エチル3塩酸塩

参考例214で得られた4-[N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酪酸エチル(2.19g)をジクロロメタン(30ml)及びエタノール(15ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(20ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.43gを水10mlに溶解)及び28%アンモニア水(1.04ml)を加えた後、室温で14時間放置した。反応液に4N塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20ml)に溶解し、1N塩酸(1.0ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1.52g(収率66%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.95 (4H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.39 (2H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.20 (2H, m), 4.43 (1H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55-7.00 (5H, m), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, s);  
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>): 1728, 1674.

(b) 4-[N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酪酸エチル 3塩酸塩

製造例148(a)で得られた4-[N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-[N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]酪酸エチル 3塩酸塩(1378mg)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(890mg)及びトリエチルアミン(2.01ml)を加えた後、同温で4時間攪拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:25%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20

m 1) に溶解し、1 N 塩酸 (1. 0 m 1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1 0 7 2 mg (収率 7 3 %) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0), 4.00-4.10 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 6.49 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55-6.95 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1727, 1673, 1624.

#### 製造例 1 4 9

4 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] 酪酸 3 塩酸塩

製造例 1 4 8 (b) で得られた 4 - [N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] 酪酸エチル 3 塩酸塩 (5 7 2 mg) を 2 N 塩酸 (2 0 m 1) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した後、5 0 ℃で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 H P L C (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 1 8 % アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 8 % アセトニトリル / 水 (2 0 m 1) に溶解し、1 N 塩酸 (1. 0 m 1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 3 3 3 mg (収率 6 1 %) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.40-1.95 (4H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.45-4.40 (8H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 6.50 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.55-7.30 (5H, m), 7.58 (1H, t, J=7.5), 7.65-7.75 (2H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3119, 1726, 1673, 1625.

## 製造例 150

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロー-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロー-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 216 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロー-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.41 g) をジクロロメタン (25 ml) 及びエタノール (25 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.25 g を水 10 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.47 ml) を加えた後、室温で 8 時間放置した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20% アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.50 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 1.00 g (収率 75%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3061, 2985, 1737, 1676, 1507.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]

-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

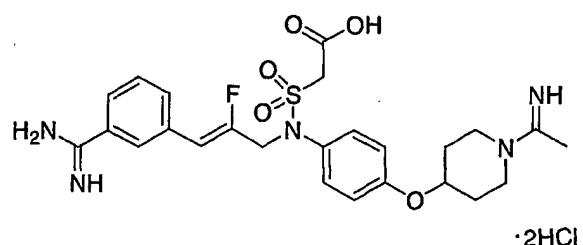
製造例 150 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル] -N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (800 mg) をエタノール (20 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (515 mg) 及びトリエチルアミン (0.97 ml) を加えた後、同温で4時間攪拌した。反応液に 4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 25%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (15 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.5 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 458 mg (収率 54%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.5), 4.71 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.41 (2H, d, J=9.5), 7.59 (1H, t, J=7.5), 7.67 (1H, d, J=7.5), 7.76 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3103, 1738, 1673, 1627, 1606.

製造例 151

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩



製造例 150 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (265mg) を3N 塩酸 (15ml) に溶解し、80℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をメタノール (10ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.2ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 218mg (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.74 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.82 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=15.5), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=38.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1734, 1673, 1627.

## 製造例 152

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジカルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]  
スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3,5-ジカルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例 225 で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジカルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (0.84g) をジクロロメタン (25ml) 及びエタノール (25ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(25ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.15gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(0.35ml)を加え、室温で2.5時間攪拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17.5%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(10ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.20ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.17g(収率20%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (4H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.35 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.61 (1H, d, J=16.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 587 (M+H?2HCl)<sup>+</sup>.

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3, 5-ジカルバモイルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例152 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] - N- [3, 5-ジカルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩(0.17g)をエタノール(20ml)に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩(1.67g)及びトリエチルアミン(1.68ml)を加えた後、同温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17.5%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(5ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(0.10ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0.08g(収率43%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.75-2.00 (4H, m),

2.28 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.20 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.51 (2H, d,  $J=6.0$ ), 6.44 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.61 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.64 (2H, s), 7.68 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, m/z) : 628 ( $M+H-2HCl$ )<sup>+</sup>.

### 製造例 153

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジカルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 152 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジカルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.07 g) を 3 N 塩酸 (10 ml) に溶解し、70 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (0.30 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.05 g (収率 69%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.75-2.00 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.32 (2H, s), 4.35-4.40 (1H, m), 4.51 (2H, d,  $J=6.0$ ), 6.45 (1H, dt,  $J=16.0, 6.0$ ), 6.60 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.55 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.63 (2H, s), 7.67 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1729, 1668.

### 製造例 154

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

参考例232で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(2.10g)をジクロロメタン(25ml)及びエタノール(25ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(25ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.59gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(1.34ml)を加え、室温で7時間攪拌した後、12時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 17.5%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体をエタノール(20ml)に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液(1.40ml)を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1.18g(収率57%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=14.0), 4.45-4.50 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=14.0), 4.80 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 6.48 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, s), 7.83 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1673, 1657.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例154 (a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[5-カルバモイル-2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオ

キシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 00 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、室温で、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 59 g) 及びトリエチルアミン (1. 33 ml) を加え、同温で1時間攪拌した後、14時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 ml) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 00 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 98 g (収率 92%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.25-4.30 (1H, m), 4.36 (1H, d, J=14.0), 4.45-4.50 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=14.0), 4.87 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s), 7.84 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1737, 1672, 1622.

### 製造例 155

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 154 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - メチルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 80 g) を 3N 塩酸 (40 ml) に溶解し、70℃で1. 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12. 5%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (3. 00 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 71 g (収率 92%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.75-1.90 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=15.0), 4.41 (1H, d, J=15.0), 4.45-4.55 (1H, m), 4.86 (1H, m), 6.40-6.55 (2H, m), 7.18 (1H, s), 7.55 (1H, t, J=7.0), 7.70 (1H, d, J=7.0), 7.72 (1H, d, J=7.0), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1730, 1672.

### 製造例 156

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 237 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - メチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (4. 92 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (60 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 79 g を水 20 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (1. 65 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒 : 20% アセトニトリル / 水) で精製し、標記化合物 3. 52 g (収率 83%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.78-1.92 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.05-2.16 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.32 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.66 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.59 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0).

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 156 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (2.48 g) をエタノール (45 ml) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.31 g) 及びトリエチルアミン (2.22 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製することにより、無定形固体 2.55 g を得た。この固体 0.20 g をエタノール (4 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.28 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0.20 g (収率 80%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.81 (2H, m), 1.87 (3H, s), 1.98-2.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.47-3.62 (2H, m), 3.66-3.89 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1738, 1672, 1349, 1158.

### 製造例 157

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 156 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (1.97 g) を3 N 塩酸 (35 ml) に

溶解し、60°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 11%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を水 (30mL) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (2.59mL) を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物1. 86g (収率87%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.64-1.82 (2H, m), 1.88 (3H, s), 1.98-2.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.46-3.90 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1345, 1156.

### 製造例 158

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

(a) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

参考例240で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル (2.04g) をジクロロメタン (20mL) 及びエタノール (20mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (40mL) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.36gを水5mLに溶解) 及び28%アンモニア水 (0.61mL) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (20mL) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (8mL)

1) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (20m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (8m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1. 4.9g (収率74%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.79-1.88 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.22 (2H, q, J=7.0), 3.01-3.09 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.66 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.5), 7.38-7.43 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=7.5), 7.65 (1H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1740, 1674, 1350, 1157.

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例158 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (2.53g) をエタノール (40m1) に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (1.30g) 及びトリエチルアミン (2.90m1) を加え、室温で2.5日放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液 (10m1) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (3m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物2. 1.3g (収率79%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.06 (3H, t, J=7.5), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.82 (2H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.22 (2H, q, J=7.5), 2.31 (3H, s), 3.48-3.61 (2H, m), 3.68-3.84 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.32 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.72

(1H, m), 6.31 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.38-7.44 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0);

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1672, 1345, 1156.

### 製造例 159

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 158 (b) で得られた N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (1. 72 g) を 3 N 塩酸 (4.0 ml) に溶解し、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 13%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.0 ml) に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 1.34 g (収率 81%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.06 (3H, t, J=7.5), 1.68-1.80 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.23 (2H, q, J=7.5), 2.31 (3H, s), 3.49-3.78 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.31 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.37-7.43 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1733, 1672, 1345, 1156.

### 製造例 160

N - [4 - (1 - アセトイミドイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペ

ニル] -N- [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例241で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(4.30g)をジクロロメタン(35ml)及びエタノール(35ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール(30ml)に溶解し、塩化アンモニウム水溶液(0.80gを水5mlに溶解)及び28%アンモニア水(1.80ml)を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:15%アセトニトリル/水)で精製することにより、標記化合物2.20g(収率58%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩

製造例160(a)で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.20g)をエタノール(50ml)に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩(1.00g)及びトリエチルアミン(2.20ml)を加え、室温で2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC(YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒:18%アセトニトリル/水)で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸(5.60ml)に溶解した後、減

圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物2. 20 g (収率93%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 3.78-3.85 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.39 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.88 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.53 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.79-7.82 (2H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671, 1353, 1157.

#### 製造例161

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2塩酸塩

製造例160 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 (2.20 g) を3N 塩酸 (40 ml) に溶解し、70℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (7.0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1. 70 g (収率72%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.49-3.64 (2H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.78-3.84 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.51-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1352, 1158.

#### 製造例162

N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2-メチル-2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

(a) N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2-メチル-2- (E) - プロペニル] - N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例242で得られたN- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2-メチル-2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (3. 20 g) をジクロロメタン (30 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で0. 75時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (30 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 60 g を水5 ml に溶解) 及び28%アンモニア水 (1. 40 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15%アセトニトリル/水) で精製することにより、標記化合物0. 87 g (収率31%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.87 (3H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.81 (1H, m), 6.37 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.0), 7.47-7.59 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=3.0).

(b) N- [4- (1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] - N- [3- (3-アミジノフェニル) - 2-メチル-2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例162 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) - 2-メチル-2- (E) - プロペニル] - N- [3-カルバモイル-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0. 87 g) をエタノール (20 ml)

に溶解し、エチルアセトイミデート 塩酸塩 (0. 39 g) 及びトリエチルアミン (0. 87 ml) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (4. 7 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0. 79 g (収率75%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.02-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.50-3.62 (2H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.87 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.58 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=3.0) ; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671, 1349, 1156.

### 製造例163

N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例162 (b) で得られたN-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0. 64 g) を3N 塩酸 (20 ml) に溶解し、80°Cで2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (3. 0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0. 28 g (収率46%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.23 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.86 (1H, m), 6.36 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.68 (4H, m), 7.79 (1H, d, J=2.5) ; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671, 1348, 1156.

## 製造例 164

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル] -N  
- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イ  
ルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 156 (a) で得られたN- [3- (3-アミジノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル] -N- [4- (ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 15 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、氷冷下、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 67 g) 及びトリエチルアミン (1. 90 ml) を加え、室温で4時間攪拌した後、5-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 67 g) 及びトリエチルアミン (1. 90 ml) を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 20~22%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 0 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 72 g (収率 49%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.81 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.01-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.52 (1H, m), 3.57-3.62 (3H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.32 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.71 (1H, m), 6.34 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.53-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671, 1350, 1158.

## 製造例 165

N- [3- (3-アミジノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル] -N  
- [4- [1- (4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル) ピペリジン-4-イ

ルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 164 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.59 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.7 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.51 g (収率 90%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.89 (6H, m), 4.19 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.70 (1H, m), 6.33 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.48 (1H, d, J=8.0), 7.52-7.58 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1671, 1347, 1156.

## 製造例 166

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 150 (a) で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.27 g) をエタノール (50 ml) に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.73 g) 及びトリエチルアミン (2.10 ml) を加え、同温で 4 時間攪拌した後、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.73 g) 及びトリエチルアミン (2.10 ml) を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮

した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5m1) に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液 (0.80m1) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.60g (収率 37%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1354, 1161.

#### 製造例 167

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 166 で得られた N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩 (0.47g) を 3N 塩酸 (20m1) に溶解し、70℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を 1N 塩酸 (2.5m1) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.39g (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1672, 1352, 1158.

## 製造例 168

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル 2 塩酸塩

製造例 160 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1. 20 g) をエタノール (40 ml) に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第 24 卷、第 147 頁 (1992 年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)] に記載の方法に従い 2-ピロリジノンより合成された 5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0. 64 g) 及びトリエチルアミン (1. 80 ml) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 15% アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (5 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1. 60 ml) を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0. 40 g (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m) ;  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1669, 1354, 1156.

## 製造例 169

N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸 2 塩酸塩

製造例 168 で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-

(Z) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (0. 27 g) を 3 N 塩酸 (20 ml) に溶解し、70°C で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (1.2 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.20 g (収率 77%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1670, 1352, 1156.

#### 製造例 170

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 244 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] メタンスルホンアミド (1.01 g) をジクロロメタン (7.5 ml) 及びエタノール (7.5 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (15 ml) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0.24 g を水 3 ml に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0.43 ml) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減

圧下濃縮した後、残渣をエタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（2m1）を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（2m1）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.95g（収率98%）を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s) ;

(b) N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-[1-(4,5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩

製造例170 (a) で得られたN-[3-(3-アミジノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-N-[3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド 2塩酸塩 (0.95g) をエタノール（15m1）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[*Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2-ピロリジノンより合成された5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.52g) 及びトリエチルアミン (1.20m1) を加え、同温で一晩放置した後、5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール (0.17g) 及びトリエチルアミン (0.24m1) を加え、さらに6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（10m1）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（4m1）を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（5m1）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0.67g（収率63%）を無色無定形固

体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1669, 1334, 1151.

### 製造例 171

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

(a) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

参考例 245 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド (1. 08 g) をジクロロメタン (8 mL) 及びエタノール (8 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (16 mL) に溶解し、塩化アンモニウム水溶液 (0. 26 g を水 3 mL に溶解) 及び 28% アンモニア水 (0. 46 mL) を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 mL) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 mL) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体をエタノール (10 mL) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (2 mL) を加えた後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物 0. 68 g (収率 64%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

(b) N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 3H - ピロール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 171 (a) で得られたN - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド 2 塩酸塩 (0. 68 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロセーシャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁 (1992年) [Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2 - ピロリジノンより合成された5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール (0. 36 g) 及びトリエチルアミン (0. 85 ml) を加え、同温で一晩放置した後、5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピロール (0. 19 g) 及びトリエチルアミン (0. 34 ml) を加え、さらに5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール (10 ml) に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (4 ml) を加えた。これを再び減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 10 %アセトニトリル/水) で精製した。得られた無定形固体を1 N 塩酸 (8 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物 0. 56 g (収率 73 %) を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1671, 1331, 1146.

### 製造例 172

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 170 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] メタンスルホンアミド (0.32 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル、オブ・オーガニック・ケミストリー、第 10 卷、第 264 5 頁 (1999 年) [Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)] に記載の方法に従い 2 - オキサゾリドンより合成された 2 - エトキシ - 4, 5 - ジヒドロ - オキサゾール (0.21 g) 及びトリエチルアミン (0.56 ml) を加え、同温で 2 時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取 HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒: 12% アセトニトリル / 水) で精製した。得られた無定形固体を 1 N 塩酸 (2.0 ml) に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物 0.11 g (収率 26%) を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d,  $J=5.5$ ), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt,  $J=16.0, 5.5$ ), 6.59 (1H, d,  $J=16.0$ ), 7.25 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1686, 1334, 1151.

### 製造例 173

N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [3 - カルバモイル - 4 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] メタンスルホンアミド 2 塩酸塩

製造例 170 (a) で得られた N - [3 - (3 - アミジノフェニル) - 2 - (E) -

プロペニル] -N- [3-カルバモイル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]メタンスルホンアミド (0.32 g) をテトラヒドロフラン (3m1)、1,4-ジオキサン (3m1) 及び水 (3m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2-クロロイソチオシアネート (0.05m1) 及びトリエチルアミン (0.07m1) を加え、室温で1.5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水) で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸 (1.2m1) に溶解した後、減圧下濃縮乾固することにより、標記化合物 0.15 g (収率 59%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1673, 1632, 1333, 1151.

### 参考例 1

#### 3-シアノ桂皮アルデヒド

3-シアノベンズアルデヒド (4.5 g) をトルエン (200m1) に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド (13.6 g) を加えた後、70°Cで4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン) で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化することにより、標記化合物 3.09 g (収率 57%) を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

### 参考例 2

#### 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール

参考例 1 で得られた 3-シアノ桂皮アルデヒド (3.00 g) をジクロロメタン (3

0m1) 及びエタノール (70m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (1. 32g) 及び塩化セリウム (2. 49g) を加えた後、同温で1. 5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物 3. 27g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

### 参考例3

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3. 32g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (2. 36g) 及びトリフェニルホスフィン (5. 11g) をジクロロメタン (60m1) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3. 10m1) を滴下した後、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/2) で精製することにより、標記化合物 3. 90g (収率 76%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

### 参考例4

#### 3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例3で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1. 50g) を90%ギ酸 (4. 00g) に懸濁し、

37%ホルマリン(2.50g)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1. 12g(収率98%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

### 参考例5

#### 3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例4で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(8.48g)を酢酸(200ml)に溶解し、室温ですぐ粉末(18.59g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=3/1)で精製することにより、標記化合物6. 95g(収率92%)を赤褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

### 参考例6

#### N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例5で得られた3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン(6.95g)をジクロロメタン(150ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(3.88ml)及びピリジン(4.67ml)を滴下した後、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、抽出液を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=4/1～1/1）で精製することにより、標記化合物9. 12 g（収率81%）を褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例7

N-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (3. 30 g)、参考例6で得られたN-[3-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (7. 37 g) 及びトリフェニルホスフィン (5. 93 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3. 49 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=1/3～2/1）で精製することにより、標記化合物7. 29 g（収率73%）を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

#### 参考例8

3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例3で得られた4-(1-*t*-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン(7.91g)をジオキサン(80ml)に溶解し、室温で4N塩化水素ジオキサン溶液(70ml)を加えた後、同温で一晩搅拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物8.06g(収率定量的)を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.50-1.60(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.57-2.68(2H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.96(1H, m), 7.45(1H, d, J=9.0), 8.18(1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31(1H, d, J=3.0).

### 参考例9

#### 4-(1-アセチルペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.00g)をピリジン(20ml)に溶解し、氷冷下、無水酢酸(0.55ml)を滴下した後、室温で3時間搅拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.05g(収率90%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.88-2.03(4H, m), 2.14(3H, s), 3.50-3.63(2H, m), 3.71(1H, m), 3.94(1H, m), 4.81(1H, m), 7.01(1H, d, J=9.0), 8.15(1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32(1H, d, J=2.5).

### 参考例10

#### 4-(1-アセチルペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例9で得られた4-(1-アセチルペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン(1.05g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですぐ粉末(2.09g)を加え、同温で10時間搅拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール=15/1）で精製することにより、標記化合物0.82g（収率86%）を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 1 1

#### 3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (230mg) をテトラヒドロフラン (5m1) に懸濁し、氷冷下、参考例 1 0 で得られた 4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリンのテトラヒドロフラン (10m1) 溶液を滴下した後、3.5 時間加熱還流した。反応の進行が遅いため、水素化リチウムアルミニウム (115mg) を加え、さらに 2 時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で一晩攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=3/1~1/2) で精製することにより、標記化合物 4.48mg (収率58%) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 1 2

#### N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 1 で得られた 3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (853mg) をジクロロメタン (20m1) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.45m1) 及びピリジン (0.54m1) を滴下した後、室温

で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=3/1～1/1）で精製することにより、標記化合物1113mg（収率82%）を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

### 参考例13

N-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(0.48g)、参考例12で得られたN-[3-クロロ-4-(1-エチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.11g)及びトリフェニルホスフィン(0.87g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.51m1)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル=1/3～1/1）で精製することにより、標記化合物1.24g（収率83%）を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

### 参考例14

3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.50g)をアセトン(20ml)に懸濁し、氷冷下、酢酸(0.33ml)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム(0.18g)を加えた後、室温で4.5時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シアノ水素化ほう素ナトリウム(0.18g)を加え、3時間攪拌した後、酢酸(0.33ml)及びシアノ水素化ほう素ナトリウム(0.18g)を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1.36g(収率78%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

## 参考例15

3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例14で得られた3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(1.36g)を酢酸(30ml)に溶解し、室温ですぐ粉末(2.70g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~1/1)で精製することにより、標記化合物0.99g(収率81%)を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

## 参考例16

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例15で得られた3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)アニリン(9.85mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.49ml)及びピリジン(0.59ml)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~3/1)で精製することにより、標記化合物10.94mg(収率71%)を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

## 参考例17

N-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(0.46g)、参考例16で得られたN-[3-クロロ-4-(1-イソプロピルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.09g)及びトリフェニルホスフィン(0.82g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.48ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=1/2~1/1)で精製することにより、標記化合物1.17g(収率80%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H,

s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

### 参考例 18

#### 4 - (1 - プチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 50 g) 及びブチルアルデヒド (1. 04 ml) をジクロロメタン (3.0 ml) に溶解し、氷冷下、酢酸 (0. 33 ml) 及びシアノ水素化ほう素ナトリウム (0. 18 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シアノ水素化ほう素ナトリウム (0. 18 g) を加えた後、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : メタノール / ジクロロメタン = 1 / 20) で精製することにより、標記化合物 0. 88 g (収率 48%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 19

#### 4 - (1 - プチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン

参考例 18 で得られた 4 - (1 - プチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (1. 48 g) を酢酸 (3.0 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (2. 81 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=5/1～3/1）で精製することにより、標記化合物1. 09 g（収率82%）を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

## 参考例20

### N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例19で得られた4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン（1. 09 g）をジクロロメタン（20 ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0. 52 ml）及びピリジン（0. 62 ml）を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=20/1～9/1）で精製することにより、標記化合物1. 41 g（収率84%）を褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

## 参考例21

### N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オ-

ル (0. 57 g)、参考例 20 で得られた N-[4-(1-ブチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 41 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 02 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 60 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：メタノール/酢酸エチル = 1/20 ~ 1/10) で精製することにより、標記化合物 1. 17 g (収率 63 %) を黄褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

## 参考例 2 2

### 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1. 00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、ベンジルプロマミド (0. 56 ml) 及び炭酸カリウム (0. 81 g) を加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 2/5 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 1. 02 g (収率 75 %) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

## 参考例 2 3

### 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 2 2 で得られた 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.02 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですす粉末 (1.75 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 0.78 g (収率 84%) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

#### 参考例 2 4

##### N-[4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 3 で得られた 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (780 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.35 ml) 及びピリジン (0.40 ml) を滴下した後、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 25/2) で精製することにより、標記化合物 1018 mg (収率 89%) を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

## 参考例 2 5

N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] -  
N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エ  
チル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (0. 36 g)、参考例 2 4 で得られた N - [4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 02 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 40 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1. 53 g (収率定量的) を黄褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

## 参考例 2 6

3 - クロロ - 4 - (1 - フェネチルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (957 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、フェネチルプロミド (0. 61 ml) 及び炭酸カリウム (770 mg) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 5 ~ 酢酸エチルのみ) で精製することにより、標記化合物 936 mg (収率 70 %) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m),

2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 27

#### 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 26 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (936 mg) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですす粉末 (1540 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 720 mg (収率 84%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

### 参考例 28

#### N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 27 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (720 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.31 ml) 及びピリジン (0.35 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:

酢酸エチル／メタノール=2.5/2)で精製することにより、標記化合物936mg(收率89%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

### 参考例29

N-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(325mg)、参考例28で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェネチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(936mg)及びトリフェニルホスフィン(610mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.36ml)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ジクロロメタン=1/2~酢酸エチルのみ)で精製することにより、標記化合物1013mg(收率84%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

### 参考例30

3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼ

ン (2. 68 g)、プロモベンゼン (1. 97 g)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ) ピフェニル (0. 62 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0. 95 g)、及び *t*-ブトキシナトリウム (1. 20 g) をトルエン (30 ml) に懸濁した後、80°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標記化合物 1. 86 g (収率 54%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 3 1

#### 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) アニリン

参考例 3 0 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 86 g) を酢酸 (35 ml) に溶解し、室温ですすみ粉末 (3. 32 g) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 1. 69 g (収率定量的) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

### 参考例 3 2

#### N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 1 で得られた 3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキ

シ) アニリン (1. 69 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 15 g) のジクロロメタン (5 ml) 溶液及びピリジン (0.50 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=2/3) で精製することにより、標記化合物2. 23 g (収率88%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

### 参考例3 3

N-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (0.41 g)、参考例3 2で得られたN-[3-クロロ-4-(1-フェニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.16 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.87 g) をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.52 ml) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ジクロロメタン=1/12) で精製することにより、標記化合物1. 45 g (収率95%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m),

7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

#### 参考例 3 4

##### 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、ブロモ酢酸メチル (0.43 ml) 及び炭酸カリウム (0.81 g) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1.16 g (収率 90 %) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例 3 5

##### 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 3 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.16 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですす粉末 (2.09 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール = 25/1) で精製することにより、標記化合物 0.79 g (収率 75 %) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m),

2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 3 6

#### N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 3 5 で得られた 3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルペリジン-4-イルオキシ) アニリン (0. 79 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 37 ml) 及びピリジン (0. 43 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 1. 06 g (収率 89%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 3 7

#### N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロパン-1-オール (0. 39 g)、参考例 3 6 で得られた N- [3-クロロ-4- (1-メトキシカルボニルメチルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 06 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 74 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 44 ml) を滴下した後、室温で一

晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物 1. 70 g（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

### 参考例 3 8

#### N - [4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 1 0 で得られた 4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン (650 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 33 ml) 及びピリジン (0. 39 ml) を滴下した後、室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール = 10 / 1）で精製することにより、標記化合物 773 mg（収率 76%）を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 3 9

#### N - [4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

チル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(323mg)、参考例38で得られたN-[4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(773mg)及びトリフェニルホスフィン(581mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.34ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物733mg(収率71%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

## 参考例40

4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例8で得られた3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン(500mg)をN,N-ジメチルアセトアミド(10ml)に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム(790mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、シアン酸カリウム(790mg)を加え、40℃で一晩攪拌した後、4N塩化水素ジオキサン溶液(1.0ml)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物523mg(収率88%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

## 参考例 4 1

4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン

参考例 4 0 で得られた 4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.25 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですす粉末 (2.47 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1) で精製することにより、標記化合物 0.91 g (収率 81%) を淡橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

## 参考例 4 2

N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 1 で得られた 4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロアニリン (907 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.45 ml) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.88 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、クロロスルホニル酢酸エチル (0.05 ml) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 20/1) で精製することにより、標記化合物 809 mg (収率 57%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d,

$J=9.0$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.41 (1H, d,  $J=2.5$ ).

#### 参考例 4 3

N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (322 mg)、参考例 4 2 で得られた N-[4-(1-カルバモイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (809 mg) 及びトリフェニルホスフィン (610 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1015 mg (収率 94%) を淡黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.36 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.47 (2H, d,  $J=6.5$ ), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt,  $J=16.0, 6.5$ ), 6.41 (1H, d,  $J=16.0$ ), 6.94 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$ ), 7.41 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.49-7.57 (4H, m).

#### 参考例 4 4

3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0.33 ml) 及びトリエチルアミン (1.09 ml) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で精製することにより、

標記化合物 0. 96 g (収率 73 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例 4 5

##### 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 4 4 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (955 mg) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (1690 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル/ヘキサン = 5/3) で精製することにより、標記化合物 737 mg (収率 85 %) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

#### 参考例 4 6

##### N-[3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 4 5 で得られた 3-クロロ-4-(1-メタンスルホニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (737 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、冰冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.33 ml) 及びピリジン (0.39 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル/ヘキサン = 3/2) で精製することにより、標記化合物 805 mg (収率 7

3 %) を桃色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例 4 7

N - [4 - (1 - カルバモイルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (296 mg)、参考例 4 6 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (805 mg) 及びトリフェニルホスフィン (560 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.33 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 10 / 1) で精製することにより、標記化合物 835 mg (収率 79 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例 4 8

3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (3.00 g) をピリジン (30 ml) に懸濁し、室温で 2 - プロモピリジン (1.

25 mL) を加えた後、150°Cで16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/2）で精製することにより、標記化合物0.80 g（収率20%）を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例49

##### 3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例48で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン（796 mg）を酢酸（40 mL）に溶解し、室温ですぐ粉末（1420 mg）を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1）で精製することにより、標記化合物680 mg（収率94%）を淡赤紫色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

#### 参考例50

##### N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例49で得られた3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

ルオキシ] アニリン (680 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.32 ml) 及びピリジン (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で精製することにより、標記化合物 858 mg (収率 85%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

### 参考例 5 1

N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (316 mg)、参考例 5 0 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (858 mg) 及びトリフェニルホスフィン (590 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.35 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1100 mg (収率 98%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd,

$J=9.0, 2.5$ ), 7.41 (1H, t,  $J=8.0$ ), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

### 参考例 5 2

#### 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (2.72 g)、3-ブロモピリジン (2.01 g)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル (0.32 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.49 g)、及び *t*-ブトキシナトリウム (1.22 g) をトルエン (30 ml) に懸濁した後、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール = 9/1)で精製することにより、標記化合物 1.56 g (収率 44%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ?ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.5, 4.5$ ), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd,  $J=4.5, 1.5$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$ ), 8.32 (1H, d,  $J=3.0$ ), 8.36 (1H, d,  $J=3.0$ ).

### 参考例 5 3

#### 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 5 2 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1.54 g) を酢酸 (30 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (2.74 g) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール

= 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 39 g (収率 99%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例 5 4

##### N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 5 3 で得られた 3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] アニリン (1. 38 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 93 g) のジクロロメタン (5 mL) 溶液及びピリジン (0. 37 mL) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 61 g (収率 78%) を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H, s).

#### 参考例 5 5

##### N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロパン-1-オール (2.94 mg)、参考例 5 4 で得られた N- [3-クロロ-4- [1- (3-ピリジ

ル) ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (840 mg) 及びトリフェニルホスフィン (630 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.38 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 97/3) で精製することにより、標記化合物 2060 mg (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

### 参考例 5 6

#### 3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (3.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、室温で 4-ブロモピリジン (2.50 g) 及び N-メチルモルホリン (5.14 ml) を加えた後、150 °C で 7 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.27 g (収率 33%) を濃黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 5 7

3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例5 6で得られた3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン(1. 26 g)を酢酸(50 ml)に溶解し、室温ですす粉末(2. 24 g)を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=10/1~1/1)で精製することにより、標記化合物0. 85 g(収率74%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

## 参考例5 8

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例5 7で得られた3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン(854 mg)をジクロロメタン(20 ml)に溶解し、冰冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0. 40 ml)及びピリジン(0. 45 ml)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=5/1~2/1)で精製することにより、標記化合物888 mg(収率70%)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

## 参考例 5 9

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (327 mg)、参考例 5 8 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (887 mg) 及びトリフェニルホスフィン (620 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.36 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 637 mg (収率 55%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

## 参考例 6 0

3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.50 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、室温で 2-クロロピリミジン (1.12 g) を加えた後、30 °C で 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び 2-クロロピリミジンの混合物を得た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 1.29 g (収率 39%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

### 参考例 6 1

#### 3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 6 0 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1. 29 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (2. 28 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) で精製することにより、標記化合物 1. 01 g (収率 86 %) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

### 参考例 6 2

#### N-[3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 6 1 で得られた 3-クロロ-4-[1-(2-ピリミジル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (1. 01 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 47 ml) 及びピリジン (0. 53 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1) で精製するこ

とにより、標記化合物 1. 29 g (収率 85 %) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

### 参考例 6 3

N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリミジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (0. 47 g)、参考例 6 2 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - [1 - (2 - ピリミジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 29 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 89 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 52 mL) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 59 g (収率 94 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

### 参考例 6 4

3 - クロロ - 4 - [1 - (3 - ピリジルメチル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼ

ン (1. 00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で 3- (プロモメチル) ピリジン 臭化水素酸塩 (1. 08 g) 及び炭酸カリウム (1. 08 g) を加えた後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 25/1) で精製することにより、標記化合物 0. 98 g (収率 72 %) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

#### 参考例 6 5

#### 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 6 4 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (980 mg) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で すず粉末 (1670 mg) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標記化合物 874 mg (収率 98 %) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

## 参考例 6 6

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 6 5 で得られた 3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (874 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.39 ml) 及びピリジン (0.44 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 20/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 770 mg (収率 60%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

## 参考例 6 7

N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (275 mg)、参考例 6 6 で得られた N-[3-クロロ-4-[1-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル (770 mg) 及びトリフェニルホスフィン (520 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.30 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより、標

記化合物 9 4.9 mg (収率 9.5 %) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

### 参考例 6 8

#### 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニ リン

参考例 3 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロニトロベンゼン (2.40 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (5.60 g) を 4 回に分けて加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 1.99 g (収率 8.7 %) を橙色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

### 参考例 6 9

#### N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロ ロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 6 8 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロアニリン (1.50 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、冰冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.74 ml) 及びピリジン (0.56 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3/2）で精製することにより、標記化合物1. 19 g（収率54%）を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例70

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(0.40 g)、参考例69で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.19 g)及びトリフェニルホスフィン(0.79 g)をジクロロメタン(20m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.50m1)を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=10/1)で精製することにより、標記化合物1. 20 g(収率78%)を淡赤色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

#### 参考例71

N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例70で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)

-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1, 25 g)をエタノール(15 ml)に溶解し、室温で4N 塩化水素ジオキサン溶液(15 ml)を加えた後、同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、饱和炭酸水素ナトリウム水溶液及び饱和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1. 10 g(收率定量的)を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

## 参考例7 2

N-[3-クロロ-4-[1-(4-ピリジルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例7 1で得られたN-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル(1. 10 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に溶解し、室温で4-(プロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(0. 59 g)及び炭酸カリウム(0. 59 g)を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、饱和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製することにより、標記化合物0. 97 g(收率75%)を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H,

d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

### 参考例 7 3

#### 2 - (2 - ブロモエチル) ピリジン

2 - ピリジンエタノール (1. 00m l) をテトラヒドロフラン (20m l) に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン (3. 51g) 及び四臭化炭素 (4. 44g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン／酢酸エチル=1／3) で精製することにより、標記化合物 1. 30 g (収率 78%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

### 参考例 7 4

#### 3 - クロロ - 4 - [1 - [2 - (2 - ピリジル) エチル] ピペリジン - 4 - イルオキシ] ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3 - クロロ - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン (1. 50g) を N, N - ジメチルホルムアミド (30m l) に溶解し、室温で、参考例 7 3 で得られた 2 - (2 - ブロモエチル) ピリジン (1. 30g) 及び炭酸カリウム (1. 21g) を加えた後、同温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン／メタノール=10/1~5/1) で精製することにより、標記化合物 1. 57 g (収率 74%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52

(2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

### 参考例 7 5

#### 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン

参考例 7 4 で得られた 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]ニトロベンゼン (1. 57 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (2. 58 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 5 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1. 26 g (収率 87%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

### 参考例 7 6

#### N-[3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 5 で得られた 3-クロロ-4-[1-[2-(2-ピリジル)エチル]ピペリジン-4-イルオキシ]アニリン (1. 26 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 54 ml) 及びピリジン (0. 61 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=10/1～5/1）で精製することにより、標記化合物1. 50 g（収率82%）を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

#### 参考例 7 7

N- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロパン-1-オール (0. 52 g)、参考例7 6で得られたN- [3-クロロ-4- [1- [2- (2-ピリジル) エチル] ピペリジン-4-イルオキシ] フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 50 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 98 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 57 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=30/1～10/1）で精製することにより、標記化合物1. 73 g（収率89%）を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

## 参考例 7 8

3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 で得られた 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (4.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) に溶解し、室温で、シクロペンチルプロミド (1.96 ml) 及び炭酸カリウム (3.23 g) を加えた後、100°C で 7 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルプロミド (0.70 ml) を加えた後、さらに 100°C で 2 時間、120°C で 5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 2.35 g (収率 46%) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 7 9

3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 7 8 で得られた 3-クロロ-4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (2.35 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (4.29 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで 5 回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 5/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.97 g (収率 92%) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m),

1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 8 0

#### N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 7 9 で得られた 3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (1. 97 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 94 ml) 及びピリジン (1. 08 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 25/1 ~ 10/1) で精製することにより、標記化合物 1. 09 g (収率 37%) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 8 1

#### N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (0. 39 g)、参考例 8 0 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (1 - シクロペンチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 09 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 77 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 45 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌し

た。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール=10/1～5/1）で精製することにより、標記化合物1. 30 g（収率91%）を黄褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

### 参考例8 2

1-t-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン エチレン ケタール  
4-ピペリドン エチレン ケタール (9.6 g) をアセトン (100 ml) に溶解し、氷冷下、ジ t-ブチルジカーボネート (16.0 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン エチレン ケタール (17.4 g) を淡黄色固体として得た。

次いで、これをエーテル (200 ml) に溶解し、-78℃で、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (13.0 ml) 及び1N s-ブチルリチウム (シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液) (88.0 ml) を滴下した後、-30℃で30分間攪拌した。反応液を再び-78℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=9/1）で精製することにより、標記化合物6.0 g（収率34%）を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

## 参考例 8 3

1-t-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン

参考例 8 2 で得られた 1-t-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドンエチレン ケタール (6.00 g) をアセトン (150 ml) に溶解し、氷冷下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (4.40 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 2.40 g (収率 48%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

## 参考例 8 4

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム (1.30 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁し、氷冷下、参考例 8 3 で得られた 1-t-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-ピペリドン (2.40 g) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10 水和物を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物の低極性化合物 0.95 g (収率 39%) 及び高極性化合物 1.02 g (収率 42%) をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m),

4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

### 参考例 8 5

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン

参考例 8 4 で得られた 1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジンの高極性化合物 (1.02 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール (0.83 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.62 g) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.97 mL) を滴下した後、室温で 8 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (1.62 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.97 mL) を加え、さらに室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標記化合物 1.15 g (収率 76%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 8 6

#### 3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン

参考例 8 5 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニル-2-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.15 g) を 90% ギ酸 (3.10 g) に懸濁し、37% ホルマリン (2.50 g) を加え、100°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製することにより、標記化合物 0.80 g (収率 90%)

を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 8 7

#### 3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例 8 6 で得られた 3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (800 mg) を酢酸 (20 ml) に溶解し、室温ですぐ粉末 (1700 mg) を加え、同温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 690 mg (収率 96%) を赤褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 8 8

#### N-[3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 8 7 で得られた 3-クロロ-4-(1, 2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (690 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、冰冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.40 ml) 及びピリジン (0.25 ml) を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 9/1 ~ 3/1) で精製することにより、標記化合物 800 mg (収率 73%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H,

m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 8 9

N-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(320mg)、参考例88で得られたN-[3-クロロ-4-(1,2-ジメチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(800mg)及びトリフェニルホスフィン(680mg)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.40ml)を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=4/1~ジクロロメタン/メタノール=9/1)で精製することにより、標記化合物1100mg(収率定量的)を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

### 参考例 9 0

インドリジン-7-オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム(2.30g)をテトラヒドロフラン(50ml)に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ、第43巻、第1391頁(1996年)[Heterocycles, 43, 1391 (1996)]に記載の方法に従い4,4-ジエトキシブチルアミン及びジエチル1,3-アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン

－7－オノ（2. 80 g）を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム・10水和物を加え、さらに室温で1時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=4/1）で精製することにより、標記化合物1. 70 g（収率59%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

### 参考例9 1

#### 3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン

2-クロロ-4-ニトロフェノール（5. 2 g）をN, N-ジメチルホルムアムド（5.0 mL）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（2. 7 mL）及びトリエチルアミン（5. 0 mL）を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、3-クロロ-4-メトキシメトキシニトロベンゼン（8. 1 g）を黄色油状物質として得た。

次いで、これをアセトン（100 mL）及び水（100 mL）の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末（9. 8 g）及び塩化アンモニウム（8. 0 g）を加えた後、60℃で40分間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物5. 4 g（収率96%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

### 参考例9 2

#### N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル

参考例9 1で得られた3-クロロ-4-メトキシメトキシアニリン（5. 4 g）をジ

クロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (4.7 ml) 及びピリジン (2.9 ml) を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 8.0 g (収率 82%) を赤褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

### 参考例 9 3

N-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (1.6 g)、参考例 9 2 で得られた N-(3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル)スルファモイル酢酸エチル (3.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (3.2 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.9 ml) を滴下した後、室温で40分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=19/1) で精製することにより、標記化合物 3.9 g (収率 81%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

### 参考例 9 4

N-[3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 3 で得られた N-[3-クロロ-4-メトキシメトキシフェニル]-N-[3-

– (3–シアノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (3.9 g) を酢酸エチル (50 ml) 及びジオキサン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (25 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 3. 6 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

#### 参考例 9 5

N – [3 – クロロ – 4 – (インドリジン – 7 – イルオキシ) フェニル] – N – [3 – (3 – シアノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 4 で得られた N – [3 – クロロ – 4 – ヒドロキシフェニル] – N – [3 – (3 – シアノフェニル) – 2 – (E) – プロペニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 0 g)、参考例 9 0 で得られたインドリジン – 7 – オール (1. 7 g) 及びトリフェニルホスフィン (3. 2 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 9 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン (3. 2 g) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (1. 9 ml) を加えた後、さらに同温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 0. 6 g を橙色油状物質の不純物混入物として得た。

#### 参考例 9 6

N – (4 – メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

4 – メトキシメトキシアニリン (20. 9 g) をジクロロメタン (400 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (18. 0 ml) 及びピリジン (33 ml)

を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物 28.0 g（収率 67%）を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

#### 参考例 9 7

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル (0.53 g)、参考例 9 6 で得られた N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (1.00 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.12 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.66 mL) を滴下した後、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物 1.38 g（収率 94%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

#### 参考例 9 8

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 7 で得られた N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - メトキシメトキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (10.7 g) を

酢酸エチル (120 ml) に溶解し、氷冷下、4 N 塩化水素酢酸エチル溶液 (80 ml) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 9. 1 g (収率 95%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

### 参考例 9 9

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 9 8 で得られた N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (700 mg)、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン (410 mg) 及びトリフェニルホスフィン (920 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.55 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応の進行が遅いため、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン (410 mg)、トリフェニルホスフィン (920 mg) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (0.55 ml) を加えた後、さらに同温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 2/1 ~ 1/1) で精製することにより、標記化合物 6.90 mg (収率 79%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

## 参考例 100

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1. 45 g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 63 卷、第 4199 頁 (1998 年) [J. Org. Chem., 63, 4199 (1998)] に記載の方法に従い 3-トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された 2-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノール (1. 38 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 27 g) をジクロロメタン (6.5 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 4 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 2. 28 g (収率 88 %) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 101

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例 100 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2. 45 g) を 90 % ギ酸 (8. 80 g) に懸濁し、37 % ホルマリン (5. 50 g) を加え、100 °C で 6 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1. 82 g (収率 95 %) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 102

#### 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルアニリン

参考例 101 で得られた 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルニトロベンゼン (1. 82 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0. 18 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4. 5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 ~ 1 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 55 g (収率 95 %) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 103

#### N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 102 で得られた 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルアニリン (1. 55 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 76 ml) 及びピリジン (0. 91 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1 ~ 5 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 39 g (収率定量的) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m),

2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例104

N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] - N - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (500 mg)、参考例103で得られたN - [4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - トリフルオロメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (133.3 mg) 及びトリフェニルホスフィン (990 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.58 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 15/1) で精製することにより、標記化合物 75.5 mg (収率 43%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

#### 参考例105

4 - (1 - t - プトキカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン  
 1 - t - プトキカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (50.1 g) をN, N - ジメチルアセトアミド (550 ml) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (10.5 g) を加え、同温で30分間攪拌した後、4 - フルオロニトロベンゼン (42.2 g) のN, N - ジメチルアセトアミド (100 ml) 溶液を滴下し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有

機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝13/7）で精製することにより、標記化合物75.1g（收率93%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

### 参考例106

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン

参考例105で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (11.9g) をメタノール (100mL) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (1.9g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1/1）で精製することにより、標記化合物10.7g（收率99%）を淡赤色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

### 参考例107

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例106で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アニリン (4.39g) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2.4mL) 及びピリジン (2.4mL) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3/2）で精製することにより、標記化合物4.96g（收率75%）を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44

(1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

### 参考例 108

N- [4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸  
エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロパン-1-オール (0. 80 g)、参考例107で得られたN- [4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 21 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 70 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 0 ml) を滴下した後、同温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、標記化合物 2. 15 g (収率 74 %) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

### 参考例 109

4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) -3-メチルニトロベンゼン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3. 62 g)、2-メチル-4-ニトロフェノール (2. 55 g) 及びトリフェニルホスフィン (5. 25 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3. 2 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、

標記化合物4. 0.7 g を淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

### 参考例 110

#### 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルアニリン

参考例 109 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルニトロベンゼン (4. 0.7 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム - 炭素触媒 (0. 41 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 2. 73 g (収率参考例 109 より 2 工程で 53 %) を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

### 参考例 111

#### N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 110 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - メチルアニリン (1. 63 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 86 ml) 及びピリジン (0. 81 ml) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 1. 84 g (収率 76 %) を淡褐色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m),

1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

### 参考例 1 1 2

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン- 4-イルオキシ) - 3-メチルフェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロパン- 1-オール (0. 64 g)、参考例 1 1 1 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン- 4-イルオキシ) - 3-メチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 84 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 26 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 76 ml) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 12/1) で精製することにより、標記化合物 1. 90 g (収率 79 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

### 参考例 1 1 3

5-ニトロサリチル酸エチル

5-ニトロサリチル酸 (10. 8 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、室温で濃硫酸 (92. 0 g) 加えた後、7. 5 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、0. 5 N 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 10. 7 g (收

率8.5%)を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例114

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1.0. 2 g)、参考例113で得られた5-ニトロサリチル酸エチル (1.0. 7 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.7. 3 g) をジクロロメタン (200 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.0. 4 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物 1.2. 3 g (収率61%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例115

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン

参考例114で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液 (0.2 g を水 0.5 ml に溶解) を加えた後、2時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1N 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 0.9 g (収率96%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 116

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン

参考例 115 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシニトロベンゼン (0.9 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (0.3 mL) 及びトリエチルアミン (0.4 mL) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、28% アンモニア水 (0.2 mL) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 0.9 g (収率 98%) を淡黄色無定形固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 117

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルアニリン

参考例 116 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルニトロベンゼン (5.7 g) をメタノール (80 mL) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.6 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 4.8 g (収率 91%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05

(2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 118

#### N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 117 で得られた 4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルアニリン (4. 8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2. 5 ml) 及びピリジン (2. 3 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物 3. 7 g (収率 53%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 119

#### N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペン-1-オール (0. 7 g)、参考例 118 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルバモイルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (2. 0 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 5 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 9 ml) を滴下した後、室温で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより、標記化合物2.5 g (収率94%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

### 参考例120

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン

参考例100で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (2.28 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物1.69 g (収率80%) を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

### 参考例121

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例120で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルアニリン (1.69 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.76 ml) 及びピリジン (0.49 ml) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3/2）で精製することにより、標記化合物1. 74 g（収率73%）を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

### 参考例122

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(0.57 g)、参考例121で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.74 g)及びトリフェニルホスフィン(1.07 g)をジクロロメタン(27 ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.65 ml)を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=12/1）で精製することにより、標記化合物2.06 g（収率93%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

### 参考例123

3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン

3-トロパノール(6.7 g)、2-クロロ-4-ニトロフェノール(8.2 g)及

びトリフェニルホスフィン (16. 1 g) をジクロロメタン (200 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (9.7 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 8.5 g (収率 60%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例 124

##### 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン

参考例 123 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)ニトロベンゼン (8.5 g) を酢酸 (500 ml) に溶解し、室温ですす粉末 (17.0 g) を加え、同温で一晩攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 3/1) で精製することにより、標記化合物 2.5 g (収率 32%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

#### 参考例 125

##### N-[3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 124 で得られた 3-クロロ-4-(トロパン-3-イルオキシ)アニリン (2.5 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル

(1. 5 m l) 及びピリジン (0. 9 m l) を滴下した後、室温で 3. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 3. 5 g (収率 8.9 %) を淡茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.45 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 126

N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (1. 4 g)、参考例 125 で得られた N - [3 - クロロ - 4 - (トロパン - 3 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (3. 5 g) 及びトリフェニルホスフオイン (2. 9 g) をジクロロメタン (5. 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 8 m l) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 1.9 / 1 ~ 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 3 g (収率 27 %) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

### 参考例 127

炭酸 [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オ

ル (4.03 mg) をジクロロメタン (6 mL) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (0.38 mL) 及びピリジン (1.00 mL) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標記化合物 4.92 mg (収率 84%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 4.24 (2H, q, J=7.0), 4.80 (2H, d, J=5.5), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.67 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, t, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=8.0), 7.66 (1H, s).

### 参考例 128

#### N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド

参考例 106 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) アニリン (10.6 g) をジクロロメタン (75 mL) に溶解し、氷冷下、エタンスルホニルクロリド (4.1 mL) 及びピリジン (8 mL) を滴下した後、室温で 5 時間攪拌した。反応液にメタノール (1 mL) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 11.7 g (収率 84%) を淡桃色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38 (3H, t, J=8.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.07 (2H, q, J=8.0), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.42 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0).

### 参考例 129

#### N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド

参考例 127 で得られた炭酸 [3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル] エチル (1.04 g) 及び参考例 128 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド (1.15 g) をテトラヒドロフラン (9 mL) に懸濁し、トリス(ジベンジリデンアセトン) パラジウムクロロホルム錯体 (0.08 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.04 g) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 8/1) で精製することにより、標記化合物 1.57 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.0), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.42 (2H, d, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.28 (1H, dt, J=15.5, 7.0), 6.42 (1H, d, J=15.5), 6.89 (2H, d, J=9.0), 7.26 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s).

### 参考例 130

#### 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペナール

3-シアノベンズアルデヒド (2.62 g) をトルエン (90 mL) に溶解し、2-トリフェニルホスホラニリデンプロピオニアルデヒド (8.28 g) を加えた後、70 °C で 11 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 2.61 g (収率 76%) を淡黄色針状晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.07 (3H, s), 7.25 (1H, bs), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.79 (1H, s), 9.63 (1H, s).

### 参考例 131

#### 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロパン-1-オール

参考例 130 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペナール (2.00 g) をジクロロメタン (30 mL) 及びエタノール (60 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.83 g) 及び塩化セリウ

ム (1. 30 g) を加えた後、同温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 2. 05 g (収率定量的) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.87 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.52 (1H, bs), 7.42 - 7.52 (3H, m), 7.55 (1H, s).

### 参考例 132

#### 炭酸 [3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル] エチル

参考例 131 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル-1-オール (2. 00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル (1. 30 ml) 及びピリジン (3. 00 ml) を滴下した後、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物 2. 46 g (収率 87 %) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90 (3H, s), 4.25 (2H, q, J=7.0), 4.70 (2H, s), 6.53 (1H, bs), 7.43 - 7.55 (4H, m).

### 参考例 133

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) フェニル]

-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル] エタンスルホンアミド

参考例 132 で得られた炭酸 [3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル] エチル (1100 mg) 及び参考例 128 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド (1150 mg) をテトラヒドロフラン (9 ml) に懸濁し、トリス (ジベンジリデ

ンアセトン) パラジウムクロロホルム錯体 (7.8 mg) 及びトリフェニルホスフィン (3.9 mg) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 12/1) で精製することにより、標記化合物 0.58 g (収率 36%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.89 (3H, s), 1.91 (2H, m), 3.07 (2H, q, J=7.5), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.45 (1H, m), 6.21 (1H, s), 6.89 (2H, d, J=9.0), 7.26 (2H, d, J=9.0), 7.32 (1H, d, J=8.0), 7.35 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, d, J=8.0).

#### 参考例 134

##### 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - メチルニトロベンゼン

1 - t - プトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシピペリジン (6.04 g)、3 - メチル - 4 - ニトロフェノール (4.59 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.20 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (6.1 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、標記化合物 6.04 g (収率 60%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.38 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.80 (2H, m), 8.08 (1H, d, J=9.5).

#### 参考例 135

##### 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - メチルアニリン

参考例 134 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - メチルニトロベンゼン (3.23 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、

パラジウム-炭素触媒 (0. 21 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物3. 02 g (収率99%) を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.59~6.69 (3H, m).

### 参考例136

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例135で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルアニリン (3. 00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 6 ml) 及びピリジン (1. 6 ml) を滴下した後、室温で13時間攪拌した。反応液にメタノール (1. 0 ml) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製することにより、標記化合物2. 35 g (収率53%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.80 (1H, d, J=3.0), 7.34 (1H, d, J=8.0).

### 参考例137

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (0. 48 g)、参考例136で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニル

ピペリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.37 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.94 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.57 ml) を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン/酢酸エチル = 11/1) で精製することにより、標記化合物 1.80 g (収率定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.99 (1H, d, J=15.0), 4.12 (1H, d, J=15.0), 4.27 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 4.31 (2H, m), 4.44 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=15.0, 6.0), 6.28 (1H, dt, J=16.5, 6.0), 6.32 (1H, d, J=16.5), 6.76 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.79 (1H, d, J=3.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=7.5), 7.52 (3H, m).

### 参考例 138

#### 4-(1-t-ブトキカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシ二 トロベンゼン

1-t-ブトキカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (3.02 g)、2-メトキシ-4-ニトロフェノール (2.54 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.20 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.1 ml) を滴下した後、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 5/2) で精製することにより、標記化合物 4.36 g (収率 82%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.83 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.77 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.61 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.76 (1H, d, J=2.0), 7.87 (1H, dd, J=9.0, 2.0).

### 参考例 139

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシアニリン

参考例138で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシニトロベンゼン(4.36g)をメタノール(60m1)に溶解し、パラジウム-炭素触媒(0.25g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で65時間搅拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、標記化合物2.03g(収率51%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.15 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.29 (1H, d, J=3.0), 6.76 (1H, d, J=8.5).

参考例140

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例139で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシアニリン(2.00g)をジクロロメタン(40m1)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(1.0m1)及びピリジン(1.0m1)を滴下した後、同温で2時間、続いて室温で5時間搅拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物2.56g(収率87%)を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.78 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.36 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 6.88 (1H, d, J=9.0), 6.96 (1H, d, J=2.5).

参考例141

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン- 4-イルオキシ) - 3-メトキシフェニル] - N- [3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル) - 2- (E) - プロパン- 1-オール (338 mg)、参考例140で得られたN- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン- 4-イルオキシ) - 3-メトキシフェニル] スルファモイル酢酸エチル (823 mg) 及びトリフェニルホスフィン (1000 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.43 ml) を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル= 12/1) で精製することにより、標記化合物 985 mg (収率 76%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.50 (2H, d, J=7.0), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 7.0), 6.42 (1H, d, J=15.5), 6.92 (1H, d, J=8.0), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 3.0), 7.05 (1H, d, J=3.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

参考例142

4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン- 4-イルオキシ) - 3-フルオロ二トロベンゼン

1- t-ブトキシカルボニル- 4-ヒドロキシピペリジン (3.02 g)、2-フルオロ- 4-ニトロフェノール (2.36 g) 及びトリフェニルホスフィン (5.11 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3.1 ml) を滴下した後、室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル= 5/2) で精製することにより、標記化合物 3.71 g (収率 73%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.97 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.66 (1H, m), 7.05 (1H, m), 8.04 (2H, m).

## 参考例 143

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロアニリン

参考例 142 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロニトロベンゼン (3.71 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.30 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 3.27 g (収率 97 %) を淡赤色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.86 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.35 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.44 (1H, dd, J=12.5, 3.0), 6.82 (1H, dd, J=9.0, 8.5).

## 参考例 144

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 143 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-フルオロアニリン (1.49 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.77 ml) 及びピリジン (0.77 ml) を滴下した後、室温で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.58 g (収率 71 %) を淡赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=9.0, 8.5), 7.04 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, dd, J=11.5, 3.0).

## 参考例 145

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (0.40 g)、参考例 144 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.15 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.85 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.51 ml) を滴下した後、同温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 1.21 g (収率 81%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, dd, J=9.0, 8.5), 7.20 (1H, dd, J=8.5, 2.0), 7.27 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.0, 7.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

## 参考例 146

3 - プロモ - 5 - シアノトルエン

3, 5 -ジプロモトルエン (10.00 g) を 1 - メチル - 2 - ピロリドン (70 ml) に溶解し、シアノ化銅 (I) (5.20 g) を加えた後、200°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1 N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒 (9/1) に懸濁させた後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.70 g (収率 21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.39 (3H, s), 7.40 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.60 (1H, s).

#### 参考例 147

3-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニ-1-オール  
 1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン (1. 70 g) にカテコールボラン (1. 07 ml) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン (20 ml) で希釈し、参考例 146 で得られた 3-ブロモ-5-シアノトルエン (1. 40 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0. 42 g) 及びナトリウムエトキシド 20% エタノール溶液 (3. 40 ml) を加えた後、100℃で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 19/1) で精製することにより、シリルエーテル体 1. 50 g を得た。

次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、氷冷下、1 N フッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (7 ml) を加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 0. 54 g (收率 2 工程 43%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.38 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=5.0), 6.40 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46 (1H, s).

#### 参考例 148

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルフ

アモイル酢酸エチル

参考例147で得られた3-(3-シアノ-5-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニ-1-オール(0.54g)、参考例107で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.50g)及びトリフェニルホスフィン(1.10g)をジクロロメタン(30m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.66m1)を滴下した後、室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=19/1)で精製することにより、標記化合物1.70g(収率91%)を無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40-4.50 (3H, m), 6.21 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.36 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, m), 7.30-7.45 (5H, m).

## 参考例149

3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニ-1-オール  
1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン(1.70g)にカテコールボラン(1.07m1)を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン(20m1)で希釈し、5-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(1.43g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.42g)及びナトリウムエトキシド20%エタノール溶液(3.4m1)を加えた後、100℃で4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、エーテルで抽出し、抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=19/1)で精製することにより、シリルエーテル体1.33gを得た。

次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン(20m1)に溶解し、氷冷下、1Nフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(6m1)を

加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3/2～1/1）で精製することにより、標記化合物0.48g（收率2工程37%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.30-4.40 (2H, m), 6.35 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.18 (1H, m), 7.55-7.65 (2H, m).

### 参考例150

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例149で得られた3-(3-シアノ-4-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペニル-1-オール(0.48g)、参考例107で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.30g)及びトリフェニルホスフィン(1.00g)をジクロロメタン(30mL)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.60mL)を滴下した後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=19/1）で精製することにより、標記化合物1.53g（收率93%）を無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40-4.50 (3H, m), 6.16 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.37 (1H, d, J=16.0), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.14 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (2H, m).

### 参考例151

3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例1で得られた3-シアノ桂皮アルデヒド(6.0g)、参考例106で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)アニリン(11.3g)及び粉末モレキュラーシーブス5A(15.0g)をトルエン(30ml)に懸濁し、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をジクロロメタン及びエーテルを用いて再結晶化することによりイミン体(12.9g)を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール(200ml)に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(1.1g)及び触媒量の塩化セリウムを加え、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製し、得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物10.0g(収率60%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.20 - 3.35 (2H, m), 3.65 - 3.80 (2H, m), 3.93 (2H, dd, J=5.5, 1.0), 4.28 (1H, m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.61 (1H, d, J=16.0), 6.61 (2H, d, J=9.0), 6.81 (2H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.51 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, d, J=7.5), 7.63 (1H, s).

### 参考例152

3-[3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-メチルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例151で得られた3-[3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル(1000mg)及びパラホルムアルデヒド(138mg)をジクロロメタン(20ml)に懸濁し、氷冷下、酢酸(0.26ml)及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム(144mg)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール(20ml)を加えた後、さらに30℃で5時間攪拌した。これに水を加えた後、酢酸エチルで抽出

し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3/2）で精製することにより、標記化合物 7.61 mg（収率 7.4%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.28 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=5.0), 4.29 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.51 (1H, d, J=16.0), 6.72 (2H, d, J=9.0), 6.86 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.49 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=7.5), 7.62 (1H, s).

### 参考例 153

3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-エチルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例 151 で得られた 3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1000 mg) 及びアセトアルデヒド (0.52 ml) をジクロロメタン (1.0 ml) 及びメタノール (2.0 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸 (0.26 ml) 及びシアン化3水素化ホウ素ナトリウム (1.44 mg) を加え、同温で2時間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4/1～2/1）で精製することにより、標記化合物 6.61 mg（収率 6.2%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.16 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.36 (2H, q, J=7.0), 3.71 (2H, m), 4.01 (2H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.50 (1H, d, J=16.0), 6.69 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.49 (1H, d, J=7.5), 7.55 (1H, d, J=7.5), 7.61 (1H, s).

## 参考例 154

3-[3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-イソプロピルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例 151 で得られた 3-[3-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1500 mg) をアセトン (20 ml) に溶解し、氷冷下、酢酸 (0.20 ml) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウム (214 mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、8 時間加熱還流させた。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、標記化合物 583 mg (収率 35%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=6.5), 1.46 (9H, s), 1.60-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.91 (2H, d, J=4.5), 4.00 (1H, m), 4.26 (1H, m), 6.33 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.53 (1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=7.5), 7.47 (1H, d, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.60 (1H, s).

## 参考例 155

3-[3-[N-ベンジル-N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル

参考例 151 で得られた 3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1000 mg) 及びベンズアルデヒド (0.52 ml) をジクロロメタン (10 ml) 及びメタノール (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸 (0.26 ml) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウム (144 mg) を加えた後、10 時間加熱還流した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1）で精製することにより、標記化合物 924 mg（収率 76%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.69 (2H, m), 4.11 (2H, d, J=5.0), 4.26 (1H, m), 4.52 (2H, s), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.48 (1H, d, J=16.0), 6.71 (2H, d, J=9.0), 6.81 (2H, d, J=9.0), 7.20 - 7.60 (9H, m).

### 参考例 156

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アセトアミド

参考例 151 で得られた 3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (503 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、氷冷下、無水酢酸 (0.13 ml) 及びピリジン (0.14 ml) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～酢酸エチル）で精製し、得られた黄色結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 403 mg（収率 50%）を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.88 (3H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 3.33 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.41 (2H, d, J=5.5), 4.47 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.38 (1H, d, J=16.0), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.51 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.58 (1H, s).

### 参考例 157

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]-2-ヒドロキシアセトアミド

参考例 151 で得られた 3-[3-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1000 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アセトキシアセチルクロリド (0.27 ml) 及びピリジン (0.28 ml) を加えた後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/3) で精製することにより、中間体化合物 1232 mg を無色無定形固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物をメタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (640 mg) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、標記化合物 977 mg (収率 86%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.28 - 3.40 (2H, m), 3.60 - 3.80 (2H, m), 3.81 (2H, d, J=4.5), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.47 (1H, m), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 6.93 (2H, d, J=9.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.42 (1H, t, J=7.5), 7.53 (1H, d, J=7.5), 7.56 (1H, d, J=7.5), 7.59 (1H, s).

### 参考例 158

2-[N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル

参考例 151 で得られた 3-[3-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル (1.00 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、プロモ酢酸エチル (0.62 ml) 及び炭酸カリウム (0.96 g) を加えた後、70℃で 9 時

間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、標記化合物1. 31 g（収率定量的）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.88 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.15-4.35 (5H, m), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 6.65 (2H, d, J=9.0), 6.83 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.57 (1H, d, J=7.5), 7.63 (1H, s).

### 参考例 159

2 - [N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] アミノ] プロピオン酸エチル

参考例 151 で得られた3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル (1200 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、2-ブロモプロピオン酸エチル (1. 5 ml) 及び炭酸カリウム (1710 mg) を加えた後、100℃で12時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製することにより、標記化合物882 mg（収率60%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.50 (3H, d, J=7.0), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.17 (2H, q, J=7.0), 4.01-4.32 (3H, m), 4.38 (1H, q, J=7.0), 6.36 (1H, dt, J=16.0, 4.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 6.73 (2H, d, J=9.0), 6.82 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.55 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

## 参考例 160

N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸  
エチル

参考例 98 で得られた N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] -N- (4-ヒドロキシフェニル) スルファモイル酢酸エチル (800 mg)、1-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン (450 mg) 及びトリフェニルホスフィン (680 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.68 ml) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 900 mg (収率 79%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 2.00-2.25 (2H, m), 3.40-3.70 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.85 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.87 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

## 参考例 161

3- [3- [N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンゾニトリル

参考例 151 で得られた 3- [3- [N- [4- (1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] アミノ] -1- (E) -プロペニル] ベンゾニトリル (1000 mg) 及びグリコールアルデヒド 2 量体 (277 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、酢酸 (0.13 ml) 及びシアン化 3 水素化ホウ素ナトリウム (72 mg) を加え、同温で 5 時間攪拌した後、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=4／3）で精製することにより、標記化合物 1100 mg（収率 50%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=5.5), 3.71 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.31 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 6.80 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, s).

### 参考例 162

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルアニリン

参考例 114 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルニトロベンゼン (5.0 g) をメタノール (75 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 4.6 g（収率 99%）を灰色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.34 (2H, q, J=7.0), 6.77 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 163

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 162 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-エトキシカルボニルアニリン (4.6 g) をジクロロメタン (70 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2.5 ml) 及びピリジン (2.0 ml) を滴下した後、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、不溶物をろ過 (ヘキサン／酢酸エチル=1/1) した後、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1) で精製することにより、標記化合物 5.9 g

(収率 9.0 %) を橙色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.59 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.70 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例 164

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (1. 7 g)、参考例 163 で得られた N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - エトキシカルボニルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (5. 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (4. 5 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、冰冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2. 7 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 5. 7 g (収率 8.1 %) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.89 (1H, m).

#### 参考例 165

3 - プロモ - 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) ニトロベンゼン

1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ヒドロキシペリジン (2. 7 g)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第 63 卷、第 4199 頁 (1998 年) [J. Org.

Chem., **63**, 4199 (1998)]に記載の方法に従い 3-ブロモニトロベンゼンより合成された 3-ブロモ-4-ヒドロキシニトロベンゼン (1. 9 g) 及びトリフェニルホスフィン (4. 4 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2. 7 ml) を滴下した後、室温で 11. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 3. 1 g (収率 91%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.59 (4H, m), 4.75 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=9.0), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.48 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 166

#### 3-ブロモ-4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)アミニン

参考例 165 で得られた 3-ブロモ-4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)ニトロベンゼン (3. 1 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、亜鉛粉末 (10. 0 g) を 10 回に分けて加えた後、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸カリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 2. 0 g (収率 69%) を茶色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.30 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.78 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 167

#### N-[3-ブロモ-4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 166 で得られた 3-ブロモ-4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン

– 4–イルオキシ) アニリン (2. 0 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 9 ml) 及びピリジン (0. 9 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 2. 1 g (収率 74%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.55 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.56 (1H, m).

### 参考例 168

N–[3–ブロモ–4–(1–t–ブトキシカルボニルピペリジン–4–イルオキシ)フェニル]–N–[3–(3–シアノフェニル)–2–(E)–プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3–(3–シアノフェニル)–2–(E)–プロパン–1–オール (0. 7 g)、参考例 167 で得られた N–[3–ブロモ–4–(1–t–ブトキシカルボニルピペリジン–4–イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (2. 1 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 4 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 9 ml) を滴下した後、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 19/1) で精製することにより、標記化合物 2. 2 g (収率 82%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.95 (4H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.58 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.90 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m).

### 参考例 169

2–イソプロピル–4–ニトロフェノール

2-イソプロピルフェノール (4. 1 m l) を酢酸 (3 0 m l) に溶解し、氷冷下、6.9% 硝酸 (4 m l) を加えた後、同温で 30 分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、*t*-ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標記化合物 2. 66 g (収率 4.9%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.30 (6H, d, J=7.0), 3.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=9.0), 8.01 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.13 (1H, d, J=2.5).

### 参考例 170

#### 4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルニトロベンゼン

1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (2. 96 g)、参考例 1 6.9 で得られた 2-イソプロピル-4-ニトロフェノール (2. 66 g) 及びトリフェニルホスフィン (5. 00 g) をジクロロメタン (8 0 m l) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (3. 0 m l) を加えた後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン) で精製することにより、標記化合物 4. 07 g (収率 7.6%) を茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.26 (6H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.33 (1H, m), 352 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.67 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=9.0), 8.08 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 171

#### 4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルアニリン

参考例 170 で得られた 4- (1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルニトロベンゼン (4. 1 g) をメタノール (7 0 m l) に溶

解し、パラジウム－炭素触媒（0. 4 g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=3／2）で精製することにより、標記化合物2. 8 g（収率74%）を赤色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.20-3.40 (3H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.60 (1H, d, J=3.0), 6.68 (1H, d, J=9.0).

### 参考例172

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例171で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルアニリン（2. 8 g）をジクロロメタン（80 ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（1. 5 ml）及びピリジン（1. 4 ml）を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=19／1）で精製することにより、標記化合物3. 3 g（収率80%）を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.20 (6H, d, J=7.0), 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.50 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.17 (1H, d, J=3.0).

### 参考例173

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-イソプロピルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール（0. 5 g）、参考例172で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピ

ペリジン-4-イルオキシ) - 3-イソプロピルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 1 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 7 ml) を滴下した後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン/酢酸エチル=19/1) で精製することにより、標記化合物 1. 8 g (収率 9.6%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.18 (6H, d, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.29 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.52 (1H, m), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.31 (1H, d, J=3.0), 7.40 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m).

#### 参考例 174

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-(N-メチルカルバモイル) ニトロベンゼン

参考例 115 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-カルボキシニトロベンゼン (3. 3 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1. 4 ml) 及びトリエチルアミン (1. 4 ml) を加え、同温で 30 分間攪拌した後、40% メチルアミン水溶液 (1. 1 ml) を加え、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物 3. 5 g (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 3.04 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.79 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.0), 8.29 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.07 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例 175

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3-(N-メチ

ルカルバモイル) アニリン

参考例 174 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N-メチルカルバモイル) ニトロベンゼン (3.5 g) をメタノール (50 mL) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.4 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 2.9 g (収率 92%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.99 (3H, m), 3.20 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.81 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 176

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N-メチルカルバモイル) フェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 175 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N-メチルカルバモイル) アニリン (2.9 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.3 mL) 及びピリジン (0.8 mL) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 3.0 g (収率 72%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.28 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.05 (3H, m), 3.29 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.22 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.61 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.27 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 177

N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-(N-

—メチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E)-  
プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3- (3-シアノフェニル) -2- (E)- プロペニル-1-オール (0. 5 g)、参考例176で得られたN- [4- (1- t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) -3- (N'-メチルカルバモイル) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 0 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 6 ml) を滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) で精製することにより、標記化合物1. 5 g (収率77%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.01 (3H, m), 3.30 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.64 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.55 (4H, m), 8.33 (1H, m).

## 参考例178

4- (1- t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) -3- (N, N-  
ジメチルカルバモイル) ニトロベンゼン

参考例115で得られた4- (1- t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) -3-カルボキシニトロベンゼン (3. 4 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1. 4 ml) 及びトリエチルアミン (1. 5 ml) を加えた後、同温で30分間攪拌した後、50%ジメチルアミン水溶液 (1. 1 ml) を加え、さらに室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物3. 1 g (収率83%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s),

3.14 (3H, s), 3.35-3.65 (4H, m), 4.69 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.25 (1H, dd, J=9.0, 3.0).

### 参考例 179

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)アニリン

参考例 178 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)ニトロベンゼン (3. 1 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 3 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 2. 8 g (収率 99%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.55-1.95 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.25-3.40 (2H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=3.0), 6.64 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.76 (1H, d, J=9.0).

### 参考例 180

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 179 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)アニリン (2. 8 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、冰冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 2 ml) 及びピリジン (0. 7 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 3. 3 g (収率 79%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.70-2.00

(4H, m), 2.87 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.30-3.50 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.28 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.48 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J=9.0$ ), 7.22 (1H, d,  $J=3.0$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$ ).

### 参考例 181

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) -3- (N', N'-ジメチルカルバモイル) フェニル] -N- [3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2- (E) -プロパン-1-オール (0. 5 g)、参考例 180 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) -3- (N', N'-ジメチルカルバモイル) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 5 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 0 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 6 ml) を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、標記化合物 1. 7 g (収率 88%) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.34 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.46 (9H, s), 1.75-2.00 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.30-3.60 (4H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.30 (2H, q,  $J=7.0$ ), 4.47 (2H, d,  $J=7.0$ ), 4.52 (1H, m), 6.23 (1H, dt,  $J=16.0, 7.0$ ), 6.42 (1H, d,  $J=16.0$ ), 6.92 (1H, m), 7.35-7.55 (6H, m).

### 参考例 182

5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

4-シアノフェノール (25. 0 g) をトリフルオロ酢酸 (150 ml) に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン (50. 0 g) を加えた後、100°Cで 9 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、硫酸 (50 ml) 及び水 (300 ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／19）で精製することにより、標記化合物4. 3 g（収率13%）を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7.11 (1H, d, J=9.0), 7.78 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.94 (1H, d, J=2.0), 9.93 (1H, s).

### 参考例183

#### 5-シアノ-2-ヒドロキシ桂皮アルデヒド

参考例182で得られた5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（4. 3 g）及びトリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド（9. 4 g）をトルエン（150 ml）に溶解し、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝1／3）で精製することにより、標記化合物2. 3 g（収率44%）を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 6.98 (1H, dd, J=16.0, 8.0), 7.08 (1H, d, J=9.0), 7.73 (1H, d, J=9.0), 7.83 (1H, d, J=16.0), 8.22 (1H, s), 9.67 (1H, d, J=8.0).

### 参考例184

#### 5-シアノ-2-メトキシメトキシ桂皮アルデヒド

参考例183で得られた5-シアノ-2-ヒドロキシ桂皮アルデヒド（2. 3 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（25 ml）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（1. 5 ml）及びトリエチルアミン（2. 8 ml）を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（2. 8 g）（収率98%）を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.52 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J=16.0, 8.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.75 (1H, d, J=16.0), 7.84 (1H, d, J=2.0), 9.74 (1H, d, J=8.0).

## 参考例 185

3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール

参考例 184 で得られた 5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシ桂皮アルデヒド (2.8 g) をジクロロメタン (20 ml) 及びエタノール (40 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化セリウム (1.7 g) を加え、同温で 0.5 時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0.9 g) を加え、さらに同温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒ヘキサン／酢酸エチル = 1/1) で精製することにより、標記化合物 2.6 g (収率 93%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.49 (3H, s), 4.37 (2H, d, J=5.0), 5.27 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.90 (1H, d, J=16.0), 7.18 (1H, d, J=9.0), 7.49 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

## 参考例 186

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] - N - [3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 185 で得られた 3 - (5 - シアノ - 2 - メトキシメトキシフェニル) - 2 - (E) - プロペン - 1 - オール (0.6 g)、参考例 69 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - クロロフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1.3 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.9 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.6 ml) を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン／酢酸エチル = 9/1) で精製することにより、標記化合物 1.4 g (収率 74%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=7.0), 4.55 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.17 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.70 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.47 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.55 (1H, d, J=3.0), 7.61 (1H, d, J=2.0).

### 参考例 187

#### 3-クロロ-5-ニトロサリチル酸メチル

3-クロロサリチル酸 (4.5 g) をメタノール (10 ml) 及びベンゼン (40 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2 N トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 (20 ml) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を69%硝酸 (15 ml) 及び濃硫酸 (15 ml) の混合液に加え、室温で30分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2.4 g (收率 39%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.07 (3H, s), 8.47 (1H, d, J=3.0), 8.72 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 188

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-5-メトキシカルボニルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (6.3 g)、参考例 187 で得られた 3-クロロ-5-ニトロサリチル酸メチル (2.4 g) 及びトリフェニルホスフィン (10.8 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル (6.6 ml) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル

=4/1) で精製することにより、標記化合物 3. 4 g (収率 79%) を桃色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.44 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=3.0), 8.56 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 189

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルボキシ-3-クロロニトロベンゼン

参考例 188 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-5-メトキシカルボニルニトロベンゼン (3. 4 g) を濃塩酸 (3 0 mL) に溶解し、75℃で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水 (15 mL) 及びアセトン (15 mL) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ジ-t-ブチルジカーボネート (2. 2 g) 及び炭酸水素ナトリウム (1. 6 g) を加えた後、40℃で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 0. 5 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2. 6 g (収率 79%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 4.54 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=3.0), 8.70 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 190

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロニトロベンゼン

参考例 189 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルボキシ-3-クロロニトロベンゼン (2. 6 g) をジクロロメタン (8 0 mL) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1. 0 mL) 及びトリエチルアミ

ン (1. 1m1) を加え、同温で30分間攪拌した後、28%アンモニア水 (0. 5m1) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール=19/1) で精製することにより、標記化合物2. 2g (収率84%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.51 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

### 参考例191

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロアニリン

参考例190で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロニトロベンゼン (2. 2g) を酢酸 (100m1) に溶解し、室温ですす粉末 (9. 9g) を加えた後、同温で11時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1. 7g (収率83%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.17 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=3.0), 7.19 (1H, d, J=3.0).

### 参考例192

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例191で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロアニリン (1. 7g) をジクロロメタン (30

m 1) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.7 m 1) 及びピリジン (0.7 m 1) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 1/1) で精製することにより、標記化合物 1.2 g (収率 48%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.17 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.21 (1H, m), 4.27 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=3.0), 7.36 (1H, d, J=3.0).

### 参考例 193

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (0.4 g)、参考例 192 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-3-クロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.2 g) 及びトリフェニルホスフィン (0.8 g) をジクロロメタン (5.0 m 1) 及びテトラヒドロフラン (2.0 m 1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.5 m 1) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 3/2) で精製することにより、標記化合物 1.5 g (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.79 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38 (1H, m), 4.53 (2H, d, J=7.0), 6.21 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.03 (1H, m).

### 参考例 194

3-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル

3-メチルサリチル酸 (5. 1 g) をメタノール (10m1) 及びベンゼン (40m1) の混合溶媒に溶解し、冰冷下、2N トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 (25m1) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を69%硝酸 (15m1) 及び濃硫酸 (15m1) の混合液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物1. 8g (収率25%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.35 (3H, s), 4.03 (3H, s), 8.21 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例195

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシカルボニル-5-メチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (4. 2 g)、参考例194で得られた3-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル (1. 8 g) 及びトリフェニルホスフィン (6. 8 g) をジクロロメタン (100m1) に溶解し、冰冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (4. 1m1) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製することにより、標記化合物3. 1g (収率91%) を桃色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.97 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.16 (1H, m), 8.22 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例196

##### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシ

- 5 - メチルニトロベンゼン

参考例 195 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-メトキシカルボニル-5-メチルニトロベンゼン (4.0 g) を濃塩酸 (40 ml) に溶解し、75°C で 7 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水 (20 ml) 及びアセトン (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ジ-*t*-ブチルジカルボネート (2.7 g) 及び炭酸水素ナトリウム (1.9 g) を加えた後、さらに 40°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を 0.5 N 塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた淡黄色固体にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 3.6 g (収率 79%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.95 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.26 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 197

4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルニトロベンゼン

参考例 196 で得られた 4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルボキシ-5-メチルニトロベンゼン (3.6 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1.4 ml) 及びトリエチルアミン (1.6 ml) を加え、同温で 30 分間攪拌した後、28% アンモニア水 (0.7 ml) を加え、さらに室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 3.9 g (収率定量的) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.17 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=3.0), 8.66 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 198

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルアニリン

参考例 197 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルニトロベンゼン (3.9 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 3.5 g (収率 97%) を黒緑色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.71 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=3.0), 7.11 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 199

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 198 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルアニリン (3.5 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1.6 ml) 及びピリジン (1.0 ml) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 2.6 g (収率 51%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.31 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.00-4.15 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.0), 7.44 (1H, d, J=3.0), 7.72 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 200

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール (0.8 g)、参考例 199 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイル-5-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (2.6 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.7 g) をジクロロメタン (50 ml) 及びテトラヒドロフラン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.0 ml) を加えた後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/2) で精製することにより、標記化合物 3.2 g (収率 96%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.73 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.52 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.22 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.91 (1H, m).

## 参考例 201

2, 6-ジフルオロ-4-ニトロフェノール

2, 6-ジフルオロフェノール (2.00 g) を酢酸 (20 ml) に溶解し、氷冷下、60% 硝酸 (1.20 ml) を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 3/1 ~ 2/1) で精製することにより、標記化合物 1.37 g (収率 51%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 7.95 (2H, m).

## 参考例 202

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1.73 g)、参考例 201 で得られた 2,6-ジフルオロ-4-ニトロフェノール (1.37 g) 及びトリフェニルホスフィン (2.67 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1.57 ml) を滴下した後、室温で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 6/1) で精製することにより、標記化合物 2.13 g (収率 76%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.62 (1H, m), 7.87 (2H, m).

## 参考例 203

4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロアニリン

参考例 202 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロニトロベンゼン (2.13 g) をエタノール (40 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 1.70 g (収率 87%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.72-1.78 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.11 (1H, m), 6.21 (2H, m).

## 参考例 204

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-

### ジフルオロフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例203で得られた4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロアニリン(1.70g)をジクロロメタン(30m1)に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル(0.76m1)及びピリジン(0.84m1)を滴下した後、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物2.48g(定量的)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.31 (1H, m), 6.95 (2H, m).

### 参考例205

#### N-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロパン-1-オール(0.52g)、参考例204で得られたN-[4-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル]スルファモイル酢酸エチル(1.55g)及びトリフェニルホスフィン(1.02g)をジクロロメタン(30m1)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(0.60m1)を滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、標記化合物1.82g(収率91%)を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d,

$J=16.0$ ), 7.12 (2H, m), 7.41 (1H, t,  $J=7.5$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.5$ ), 7.57 (1H, s).

### 参考例 206

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (677 mg)、2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノール (700 mg) 及びトリフェニルホスフィン (1150 mg) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.67 ml) を滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製することにより、標記化合物 950 mg (収率 72%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.48 (9H, s), 1.85-2.00 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.91 (2H, m), 4.59 (1H, m), 8.23 (2H, s).

### 参考例 207

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロアニリン

参考例 206 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロニトロベンゼン (1.95 g) を酢酸 (50 ml) に溶解し、室温で亜鉛粉末 (11.10 g) を5回に分けて加えた後、50°Cで6時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、標記化合物 1.40 g (収率 78%) を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.47 (9H, s), 1.80-1.95 (4H, m), 3.09 (2H, m),

3.92 (2H, m), 4.22 (1H, m), 6.61 (2H, s).

### 参考例 208

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 207 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロアニリン (1.40 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0.57 mL) 及びピリジン (0.63 mL) を滴下した後、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 1.89 g (収率 95%) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 7.33 (2H, s).

### 参考例 209

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール (0.59 g)、参考例 208 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジクロロフェニル]スルファモイル酢酸エチル (1.89 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.16 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0.68 mL) を滴下した後、同温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより、標記

化合物2. 0 6 g (収率8 6 %) を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.80-2.00 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.90 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.20 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.47 (2H, s), 7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s).

### 参考例2 1 0

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (2. 40 g)、2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノール (1. 50 g) 及びトリフェニルホスフィン (3. 06 g) をジクロロメタン (60 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 80 ml) を滴下した後、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより、標記化合物2. 25 g (収率71%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.93 (2H, m), 4.00-4.10 (3H, m), 7.92 (2H, s).

### 参考例2 1 1

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルアニリン

参考例2 1 0で得られた4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジメチルニトロベンゼン (2. 24 g) をエタノール (30 ml) 及びテトラヒドロフラン (10 ml) の混合溶媒に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 20 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより、標記化合物1. 94 g (収率95%) を淡桃色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.66 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.19 (6H, s), 2.86 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.02 (2H, m), 6.36 (2H, s).

### 参考例 2 1 2

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 1 1 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチルアニリン (1. 94 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (0. 97 ml) 及びピリジン (0. 98 ml) を滴下した後、室温で 14 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル及び水を加えて抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 00 g (収率 70 %) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.69 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.89 (2H, m), 3.90 (1H, m), 3.93 (2H, s), 4.03 (2H, m), 4.29 (2H, q, J=7.0), 6.98 (2H, s).

### 参考例 2 1 3

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロパン - 1 - オール (0. 55 g)、参考例 2 1 2 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 50 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 08 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 63 ml) を滴下した後、同温で 1. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2/1）で精製することにより、標記化合物1. 75 g（収率90%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.90 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.00 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.11 (2H, s), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.52 (2H, m), 7.56 (1H, s).

#### 参考例214

4-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]アミノ]酢酸エチル

参考例151で得られた3-[3-[N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニルアミノ]-1-(E)-プロペニル]ベンゾニトリル(2.00 g)をN, N-ジメチルホルムアミド(40 ml)に溶解し、室温でプロモ酢酸エチル(5.00 ml)及び炭酸カリウム(6.50 g)を5回に分けて加え、140℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2/1）で精製することにより、標記化合物1. 20 g（収率48%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.25 (3H, t, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=7.0), 3.20-3.35 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.02 (2H, d, J=5.0), 4.13 (2H, q, J=7.0), 4.27 (1H, m), 6.29 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=9.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=8.0), 7.49 (1H, d, J=8.0), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, s).

#### 参考例215

3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロー-2-(Z)-プロペン-1-オール

ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー, 第332巻, 第1頁(1987) [J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)]に記載の方法に従い合成された2-ジエチルホスホノ-2-フルオロ酢酸(4.35 g)をテトラヒドロフラン(90 ml)に溶解し、-78°Cで1.6 N プチルリチウムヘキサン溶液(28 ml)を滴下し、同温で1時間攪拌した後、3-シアノベンズアルデヒド(2.66 g)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を10分間かけて滴下し、さらに同温で3時間攪拌した。反応液を0°Cに昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液のpHを4に調整し、t-ブチルメチルエーテルで5回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物(3.47 g)を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物(1.15 g)及びトリエチルアミン(0.92 ml)をジクロロメタン(10 ml)に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル(0.63 ml)を加えた後、室温で15分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液(0.45 gを水5 mlに溶解)を加えた後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)で精製することにより、標記化合物0.33 g(収率31%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

### 参考例216

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例215で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-

プロパン-1-オール (0. 45 g)、参考例 107 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 12 g) 及びトリフェニルホスフィン (0. 80 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 48 mL) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン/酢酸エチル = 15/1) で精製することにより、標記化合物 1. 40 g (収率 92 %) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

### 参考例 217

#### 2-ヒドロキシイソフタル酸

2-メトキシイソフタル酸 (1. 0 g) を 55 % ヨウ化水素酸 (10 mL) に溶解し、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した沈殿物をろ取することにより、標記化合物 0. 9 g (収率 95 %) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 6.93 (1H, t, J=8.0), 7.96 (2H, d, J=8.0).

### 参考例 218

#### 2-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル

参考例 217 で得られた 2-ヒドロキシイソフタル酸 (1. 9 g) をメタノール (20 mL) に溶解し、氷冷下、塩化チオニル (1. 5 mL) を加えた後、70 °C で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 1. 5 g (68 %) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.96 (6H, s), 6.94 (1H, t, J=8.0), 8.06 (2H, d, J=8.0).

## 参考例 219

2-ヒドロキシ-5-ニトロイソフタル酸ジメチル

参考例 218 で得られた 2-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル (1. 5 g) を 6.9% 硝酸 (5 ml) 及び濃硫酸 (5 ml) の混合溶媒に加え、氷冷下、30 分間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた黄色固体をヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 1. 6 g (収率 8.9%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.03 (6H, s), 8.94 (2H, s).

## 参考例 220

2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロイソフタル酸ジメチル

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (2. 6 g)、参考例 219 で得られた 2-ヒドロキシ-5-ニトロイソフタル酸ジメチル (1. 6 g) 及びトリフェニルホスフィン (4. 4 g) をジクロロメタン (40 ml) 及びビテトラヒドロフラン (20 ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (2. 6 ml) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 19/1) で精製し、得られた黄色固体をヘキサン及び酢酸エチル (4/1) を加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 2. 2 g (収率 7.8%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 3.97 (6H, s), 4.29 (1H, m), 8.74 (2H, s).

## 参考例 221

2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-ニトロイソフタル酸

参考例 220 で得られた 2-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオ

キシ) - 5 - ニトロイソフタル酸ジメチル (10.7 g) を濃塩酸 (100 ml) に溶解し、80°Cで10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にヘキサンを加えた後、白色固体をろ取した。

次いで、得られた固体を水 (50 ml) 及びアセトン (50 ml) の混合溶媒に溶解し、室温でジ - t - ブチルジカーボネート (5.9 g) 及び炭酸水素ナトリウム (4.6 g) を加えた後、40°Cで1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣にヘキサンを加えた後、これをろ取することにより、標記化合物 4.1 g (収率 40%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.40 (1H, m), 8.54 (2H, s).

### 参考例 222

#### 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジカルバモイルニトロベンゼン

参考例 221 で得られた 2 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 5 - ニトロイソフタル酸 (4.6 g) をジクロロメタン (150 ml) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (4.3 ml) 及びトリエチルアミン (4.8 ml) を加えた後、同温で 30 分間攪拌した後、28% アンモニア水 (1.9 ml) を加え、さらに室温で 1 時間攪拌した。析出した沈殿物をろ取することにより、標記化合物 3.0 g (収率 64%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.40 (9H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.48 (1H, m), 8.31 (2H, s).

### 参考例 223

#### 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3, 5 - ジカルバモイルアニリン

参考例 222 で得られた 4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオ

キシ) - 3, 5-ジカルバモイルニトロベンゼン (3.0 g) をメタノール (60 ml) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0.3 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 2.8 g (収率定量的) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.45 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.67 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.02 (1H, m), 7.34 (2H, s).

#### 参考例 224

##### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジカルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 223 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3, 5-ジカルバモイルアニリン (2.8 g) をジクロロメタン (80 ml) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (2.4 ml) 及びピリジン (1.4 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 4/1) で精製することにより、標記化合物 0.9 g (収率 23%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.40 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.0), 4.15-4.20 (1H, m), 7.43 (2H, s).

#### 参考例 225

##### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3,5-ジカルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 2 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル-1-オール (0.9 g)、参考例 224 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) - 3, 5-ジカルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (0.9 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.8 g) をジクロロメタン (30

m 1) 及びテトラヒドロフラン (30 m 1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 1 m 1) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル = 1 / 2) で精製することにより、標記化合物 0. 8 g (収率 73 %) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.45 (9H, s), 1.60-1.75 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.15-4.25 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.55 (2H, d, J=7.0), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.46 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 8.16 (1H, m).

### 参考例 226

#### 4-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル

4-メチルサリチル酸 (3. 5 g) をメタノール (8 m 1) 及びベンゼン (32 m 1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2. 0 N トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (15 m 1) を加えた後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた黄色油状物質を、氷冷下、69 % 硝酸 (20 m 1) に加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、標記化合物 1. 3 g (収率 21 %) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.66 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.92 (1H, s), 8.66 (1H, s).

### 参考例 227

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-メトキシカルボニル-2-メチルニトロベンゼン

1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (5. 4 g)、参考例 226 で得られた 4-メチル-5-ニトロサリチル酸メチル (2. 8 g) 及びトリフェニル

ホスフィン (9.0 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (5.4 ml) を加えた後、室温で9時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、標記化合物 4.9 g (収率 93%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.85-1.95 (4H, m), 2.68 (3H, s), 3.50-3.65 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.84 (1H, s), 8.63 (1H, s).

### 参考例 228

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルボキシ-2-メチルニトロベンゼン

参考例 227 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-メトキシカルボニル-2-メチルニトロベンゼン (4.9 g) を濃塩酸 (100 ml) に溶解し、80°C で 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた白色固体を水 (30 ml) 及びアセトン (30 ml) の混合溶媒に溶解し、室温でジ-t-ブチルジカーボネート (3.3 g) 及び炭酸水素ナトリウム (2.3 g) を加えた後、さらに 40°C で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 4.8 g (収率定量的) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.93 (1H, s), 8.84 (1H, s).

### 参考例 229

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルニトロベンゼン

参考例 228 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルボキシ-2-メチルニトロベンゼン (4.8 g) をジクロロメタン (1

0.0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル (1. 7 m l) 及びトリエチルアミン (1. 8 m l) を加え、同温で 1 時間攪拌した後、28%アンモニア水 (0. 8 m l) を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製することにより、標記化合物 4. 7 g (収率 97%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.41 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m), 4.93 (1H, m), 7.35 (1H, s), 8.42 (1H, s).

### 参考例 230

#### 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルアニリン

参考例 229 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルニトロベンゼン (4. 7 g) をメタノール (12.0 m l) に溶解し、パラジウム-炭素触媒 (0. 5 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 4. 0 g (収率 93%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.75 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.18 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.45 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.47 (1H, s).

### 参考例 231

#### N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 230 で得られた 4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルアニリン (4. 0 g) をジクロロメタン (6.0 m l) に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル (1. 9 m l) 及びピリジン (1. 2 m l) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール=1.9/1）で精製することにより、標記化合物2. 8 g（収率48%）を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, s), 4.33 (2H, q, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.90 (1H, s), 8.16 (1H, s).

### 参考例232

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール(0.9 g)、参考例231で得られたN-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-5-カルバモイル-2-メチルフェニル]スルファモイル酢酸エチル(2.8 g)及びトリフェニルホスフィン(2.0 g)をジクロロメタン(100 ml)に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル(1.2 ml)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/4）で精製することにより、標記化合物2. 1 g（収率58%）を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=14.0), 4.16 (1H, d, J=14.0), 4.20-4.25 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.65-4.75 (2H, m), 6.20-6.30 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=16.0), 6.88 (1H, s), 7.41 (1H, m), 7.50-7.55 (3H, m), 8.30 (1H, s).

### 参考例233

3-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール  
1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン(2.45 g)にカテコールボラン

(1. 5m1) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン (40m1) で希釈し、3-ブロモ-4-メチルベンゾニトリル (2. 02g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0. 58g) 及びナトリウムエトキシド 20% エタノール溶液 (5. 0m1) を加えた後、90℃で4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン／酢酸エチル = 8 / 1) で精製することにより、シリルエーテル体 2. 23g を得た。

次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (60m1) に溶解し、氷冷下、1N フッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液 (12m1) を加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン／酢酸エチル = 3 / 2) で精製することにより、標記化合物 0. 64g (収率 2 工程 36%) を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.41 (3H, s), 4.39 (2H, bs), 6.30 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.80 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=8.0), 7.43 (1H, dd, J=8.0, 2.0), 7.70 (1H, d, J=2.0).

#### 参考例 234

N-[4-(1-t-ブキカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-N-[3-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 233 で得られた 3-(5-シアノ-2-メチルフェニル)-2-(E)-プロペニル-1-オール (0. 64g)、参考例 107 で得られた N-[4-(1-t-ブキカルボニルペリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルファモイル酢酸エチル (1. 62g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 16g) をジクロロメタン (30m1) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 70m1) を滴下した後、同

温で2時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル=12/1）で精製することにより、標記化合物2.03g（収率92%）を無色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (1H, m), 4.49 (2H, d, J=6.5), 6.05 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 6.92 (2H, d, J=10.0), 7.19 (1H, d, J=7.5), 7.40 (3H, m), 7.55 (1H, s).

### 参考例235

3-(5-シアノ-2-フルオロフェニル)-2-(E)-プロペン-1-オール  
 1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-プロピン (1.70 g) にカテコールボラン (1.07 ml) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエン (20 ml) で希釈し、3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル (1.40 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体 (0.41 g) 及びナトリウムエトキシド20%エタノール溶液 (3.4 ml) を加えた後、100℃で6時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、エーテル抽出し、抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=10/1）で精製することにより、シリルエーテル体1.29 gを得た。

次いで、得られたシリルエーテル体をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、氷冷下、1Nフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液 (5.3 ml) を加えた後、同温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1）で精製することにより、標記化合物0.46 g（収率2工程37%）を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, dt, J=16.5, 5.0), 6.75 (1H, d, J=16.5), 7.16 (1H, dd, J=10.0, 8.5),

7.53 (1H, ddd, J=8.5, 5.0, 2.0), 7.70 (1H, dd, J=7.0, 2.0).

### 参考例 236

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (5-シアノ-2-フルオロフェニル) -2- (E) -プロペニル] エタ  
ンスルホンアミド

参考例 235 で得られた 3- (5-シアノ-2-フルオロフェニル) -2- (E) -プロペニル-1-オール (0. 72 g)、参考例 128 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] エタンスルホンアミド (1. 63 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 37 g) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 83 ml) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル = 10/1) で精製することにより、標記化合物 2. 00 g (収率 91%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.5), 3.33 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.45 (3H, m), 6.34 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.54 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.12 (1H, dd, J=10.5, 9.0), 7.27 (2H, d, J=9.0), 7.51 (1H, ddd, J=9.0, 5.0, 2.0), 7.68 (1H, dd, J=6.5, 2.0).

### 参考例 237

N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル]  
-N- [3- (3-シアノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル] スルフ  
アモイル酢酸エチル

参考例 131 で得られた 3- (3-シアノフェニル) -2-メチル-2- (E) -プロペニル-1-オール (1. 50 g)、参考例 107 で得られた N- [4- (1- t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (3. 83 g) 及びトリフェニルホスフィン (2. 95 g) をジクロロメタン (70 ml)

1) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 77 m1) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ジクロロメタン/酢酸エチル=1/10) で精製することにより、標記化合物4. 98 g (収率96%) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 1.88 (3H, s), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.46 (1H, m), 6.20 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=9.0), 7.28-7.34 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=7.5).

### 参考例238

#### 3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペナール

3-シアノベンズアルデヒド (3. 71 g) をトルエン (100 m1) に溶解し、2-(トリフェニルホスホラニリデン) ブチルアルデヒド (10. 06 g) を加えた後、60°Cで7時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=19/1~4/1) で精製することにより、標記化合物1. 86 g (収率35%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 2.53 (2H, q, J=7.5), 7.18 (1H, s), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (3H, m), 9.59 (1H, s).

### 参考例239

#### 3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロパン-1-オール

参考例238で得られた3-(3-シアノフェニル)-2-エチル-2-(E)-プロペナール (1. 86 g) をジクロロメタン (17 m1) 及びエタノール (33 m1) の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化セリウム (1. 30 g) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0. 68 g) を加えた後、同温で25分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、水を加えてジクロロメタンで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1~3/2) で精製することにより、標

記化合物 1. 75 g (収率 94%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.5), 2.28 (2H, q, J=7.5), 4.27 (2H, d, J=4.5), 6.50 (1H, s), 7.49-7.53 (4H, m).

#### 参考例 240

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル]  
- N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル] スルフ  
アモイル酢酸エチル

参考例 239 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - エチル - 2 - (E) - プロペニル - オール (0. 69 g)、参考例 107 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル] スルファモイル酢酸エチル (1. 63 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 15 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 70 mL) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ジクロロメタン / 酢酸エチル = 10 / 0 ~ 9 / 1) で精製することにより、標記化合物 2. 04 g (91%) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.10 (3H, t, J=7.5), 1.38 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.72-1.81 (2H, m), 1.89-1.98 (2H, m), 2.22 (2H, q, J=7.5), 3.31-3.39 (2H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.24 (2H, q, J=7.0), 4.43-4.51 (3H, m), 6.18 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=9.0), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.51 (4H, m).

#### 参考例 241

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カル  
バモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z)  
- プロペニル] スルファモイル酢酸エチル

参考例 215 で得られた 3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - フルオロ - 2 - (Z) - プロペニル - オール (0. 80 g)、参考例 118 で得られた N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] スル

ファモイル酢酸エチル (2. 20 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 50 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 86 ml) を滴下した後、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1/4 ~ 1/2) で精製することにより、標記化合物 3. 40 g (収量定量的) を淡黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

#### 参考例 242

N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸エチル

参考例 131 で得られた 3-(3-シアノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル-1-オール (0. 88 g)、参考例 118 で得られた N-[4-(1-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]スルファモイル酢酸エチル (2. 50 g) 及びトリフェニルホスフィン (1. 60 g) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル (1. 00 ml) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル = 2/1) で精製することにより、標記化合物 4. 50 g (収量定量的) を黄色無定形固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.03-2.11 (2H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.71 (5H, m), 8.34 (1H, d, J=3.0).

## 参考例 243

3 - [3 - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル

参考例 1 で得られた 3 - シアノ桂皮アルデヒド (0. 64 g)、参考例 117 で得られた 4 - (1 - t - プトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルアニリン (1. 36 g) 及び粉末モレキュラーシーブス 5 A (5. 06 g) をトルエン (30 ml) に懸濁し、2. 5 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール (30 ml) に懸濁し、冰冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0. 31 g) 及び塩化セリウム (0. 32 g) を加え、室温で一晩攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (0. 16 g) を加え、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 7/3 ~ 0/10) で精製することにより、標記化合物 1. 77 g (収率 9.2%) を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

## 参考例 244

N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] メタンスルホンアミド

参考例 243 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - プトキシカルボニルペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロ

ペニル] ベンゾニトリル (0. 85 g) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド (0. 17 mL) 及びピリジン (0. 29 mL) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液にメタノール (3 mL) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 10/0 ~ 9/1) で精製することにより、標記化合物 1. 01 g (収量定量的) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J = 16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J = 16.0), 7.02 (1H, d, J = 9.0), 7.41 (1H, t, J = 7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J = 3.0).

#### 参考例 245

N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] - N - [3 - (3 - シアノフェニル) - 2 - (E) - プロペニル] エタンスルホンアミド

参考例 243 で得られた 3 - [3 - [N - [4 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルオキシ) - 3 - カルバモイルフェニル] アミノ] - 1 - (E) - プロペニル] ベンゾニトリル (0. 92 g) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、氷冷下、エタンスルホニルクロリド (0. 22 mL) 及びピリジン (0. 31 mL) を滴下した後、室温で一晩攪拌した後、氷冷下、エタンスルホニルクロリド (0. 04 mL) 及びピリジン (0. 16 mL) を滴下した後、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応液にメタノール (3 mL) を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 10/0 ~ 9/1) で精製することにより、標記化合物 1. 08 g (90%) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.42 (3H, t, J = 7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J = 7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J = 16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J = 16.0), 7.00 (1H, d, J = 9.0), 7.39 (1H, t, J = 7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d,

J=3.0).

#### [産業上の利用可能性]

本発明者のイオントフォレーシス用組成物は、イオントフォレーシス製剤とすることにより、皮膚から効率よく吸収されるので、温血動物（特に人）に対する、血栓又は塞栓の治療又は予防の為の経皮吸収製剤として有用である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物は、一般式（1）を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する組成物であり、その剤形は、皮膚に適用した薬剤がイオントフォレーシスの効果により、吸収されて薬理効果を生じるものであれば、特に限定はないが、例えば、液剤、硬膏剤、軟膏剤、リニメント剤又はローション剤等を挙げることができ、好適には、硬膏剤である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物は、通常の外用剤に使用される油性基剤、水溶性基剤、粘着剤、ゲル基剤又は油性基剤及び水溶性基剤に界面活性剤を加えた乳剤性基剤を含有してもよい。

油性基剤としては、例えば、綿実油、胡麻油又はオリーブ油等の植物油；カルナバワックス又は蜜ロウ等のロウ類；白色ワセリン、流動パラフィン又はプラスチベース等の高級炭化水素類；ステアリン酸又はパルミチン酸などの脂肪酸及びそれらのエステル類；セタノール等の高級アルコール類；或いは、シリコンフルイド又はシリコンゴム等のシリコン類等を挙げができる。

水溶性基剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー若しくはセルロース誘導体等の溶液又は高分子ハイドロゲル；ポリエチレンジリコール（局方マクロゴール）又はポリエチレンジリコール-ポリプロピレンジリコール共重合体；或いは、プロピレンジリコール、1, 3-ブチレンジリコール、エタノール又はグリセリン等を挙げができる、好適には、プロピレンジリコール又はグリセリンであ

る。

粘着剤としては、メタアクリル酸エステル共重合体、天然ゴム系粘着剤又は合成イソブレンなどの合成ゴム系粘着剤；或いは、シリコンポリマー系粘着剤等をあげることができる。

ゲル基剤としては、例えば、ポリアクリル酸、カーボポール、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸、ヒアルロン酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセトアミド、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キトサン、ポリーリーリジン、ポリアリルアミン、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、カラギーナン、トラガントガム、アガロース、水酸化アルミニウム又はケイ酸等を挙げることができ、好適には、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアセトアミドであり、これらゲル基剤は、紫外線照射、ガンマ線照射又は架橋剤を添加することによって架橋処理を施すことができ、その架橋剤としては、アルミニウムグリシネート又はグルタルアルデヒド等を挙げることができる。

乳剤性基剤に用いられる界面活性剤としては、例えば、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステル又はアルコール磷酸エステル等の陰イオン界面活性剤；4級アンモニウム塩又は複素環アミン等の陽イオン界面活性剤；アルキルペタイン又はリゾレシチン等の両性界面活性剤；或いは、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等を挙げることができる。

本発明のイオントフォレシス用組成物は、必要に応じて、通常使用される添加剤、例えば、界面活性剤、増粘剤、安定化剤、pH調整剤及び／又は保存剤等を含んでもよい。

界面活性剤としては、脂肪酸、サポニン、脂肪酸サルコシド、アルコール硫酸エステ

ル又はアルコール磷酸エステル等の陰イオン界面活性剤；4級アンモニウム塩又は複素環アミン等の陽イオン界面活性剤；或いは、アルキルベタイン又はリゾレシチン等の両性界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル又はショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等を挙げることができる。

増粘剤としては、カルボキシメチルセルロース等のセルロース誘導体；ポリアクリル酸又はメトキシメチレン無水マレイン酸共重合体などのポリカルボン酸；或いは、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコール等の非イオン水溶性高分子等を挙げることができる。

安定化剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、アスコルビン酸又はピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤；或いは、EDTA等のキレート剤である。

pH調整剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、磷酸塩緩衝剤又はクエン酸緩衝液である。

保存剤としては、通常使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラベン類や塩化ベンザルコニウム又は塩化ベンゼトニウム等のアルキル4級アンモニウム塩である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物を、イオントフォレーシス装置に使用する場合に使用される電極としては、導電性のある物質であればいかなるものでもよく、例えば、白金、カーボン、銀／塩化銀電極、或いは、ポリアセチレンやポリピロール等の導電性高分子等が挙げられるが、銀／塩化銀電極が好適である。

本発明のイオントフォレーシス用組成物を、イオントフォレーシス装置に使用する場

合の電源装置としては、特に制限はなく、直流型、パルス型又はパルス脱分極型等何れも使用することができ、また、電流値はあらかじめ固定されていてもよいし、時間と共に変化させてもよい。

本発明のイオントフォレーシス用組成物は、前記の各種基剤、粘着剤又はその他必要に応じて添加される添加物を使用して、常法により調製することができるが、液剤、リニメント剤及びローション剤を調製する場合、ベンズアミジン誘導体を水及びプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、エタノール又はグリセリン等を含む溶剤中に、単に溶解又は分散させることによって得ることができ、必要に応じて上記添加剤を加えることができる。

軟膏剤を調製する場合、ベンズアミジン誘導体を、上記水溶性基剤、上記油性基剤及び／又は水、植物油等の当該技術分野で通常用いられる溶剤と混合し、必要に応じて界面活性剤を加えて乳化処理を施すことにより得ることができ、さらに必要であれば、前記添加剤を加えることができる。

硬膏剤の場合、

- (1) ベンズアミジン誘導体及び所望の上記添加剤を含有する溶液を、上記粘着剤とともに、ポリエチレン、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニルなど皮膚貼付剤に汎用されるフィルム基剤上に塗布することにより、又は、
- (2) ベンズアミジン誘導体及び上記ゲル基剤を含有する溶液（必要であれば前記添加剤を含有していてもよい）を型に流し込み、必要に応じて架橋処理することにより、得ることができる。また、ゲルは乾燥させて保存し、用時含浸させて使用することもできる。

本発明のイオントフォレーシス用組成物に含有されるベンズアミジン誘導体は、成人1回当たり、上限は1000 mg（好適には、500 mg、さらに好適には、100 mg）であり、下限は0.01 mg（好適には、1 mg、さらに好適には、10 mg）であり、1日1回

乃至 10 回、種々の持続時間で局所に投与される。

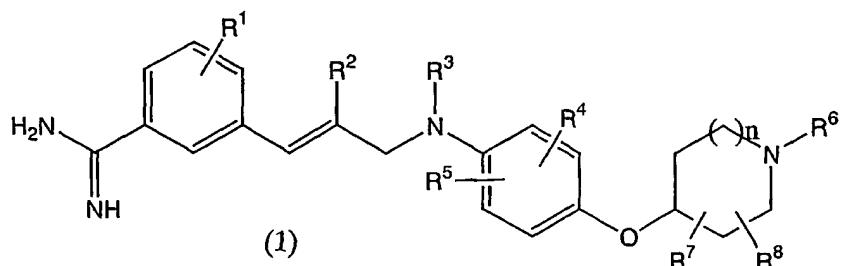
本発明のイオントフォレーシス用組成物を、液剤、ローション剤及び軟膏剤として使用する場合、直接皮膚に投与してもよいし、リント布やガーゼなどに染み込ませて皮膚に投与してもよく、また、硬膏剤として使用する場合、そのまま貼付してもよいし、リント布、ガーゼ、粘着テープ等のバッキングフィルムに塗布したものを皮膚に投与してもよい。

本発明のイオントフォレーシス用組成物を用いてイオントフォレーシスにより薬物の投与を行なう際には、上記電源装置及び上記電極等を含むイオントフォレーシス装置に、上記剤形のイオントフォレーシス用組成物を適用して使用する。

本発明のイオントフォレーシス用組成物の投与部位は、特に制限は無く、適応疾患や有効成分の薬理学的あるいは薬物速度論的特性に応じて適宜選択することができ、例えば、胸部、腹部、背部、腕の皮膚等を挙げることができる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



[式中、

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基又は水酸基を示し、  
 $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、  
 $R^3$ は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個の水酸基置換アルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基、炭素数2乃至7個の水酸基置換脂肪族アシル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数3乃至8個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

$R^4$ 及び $R^5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数2乃至7個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数2乃至7個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数3乃至13個のジアルキルカルバモイル基を示し、

$R^6$ は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数2乃至7個のカルボキシアルキル基、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数2乃至7個の脂肪族アシル基、炭素数7乃至11個の

芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基又は炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基を示し、

$R^7$ 及び $R^8$ は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、

あるいは、 $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基を示し、

$n$ は、0、1又は2を示す。】で表されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、イオントフォレーシス用組成物。

2.  $R^1$ が、水素原子又は水酸基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

3.  $R^1$ が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーシス用組成物。

4.  $R^2$ が、水素原子、臭素原子、弗素原子、塩素原子、メチル基又はエチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第3項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

5.  $R^2$ が、水素原子、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第3項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

6.  $R^2$ が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第3項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

7.  $R^2$  が、弗素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 3 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

8.  $R^2$  が、弗素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 3 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

9.  $R^3$  が、炭素数 3 乃至 13 個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数 2 乃至 7 個のカルボキシアルキルスルホニル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 8 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

10.  $R^3$  が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 8 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

11.  $R^4$  及び  $R^5$  が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 乃至 6 個のアルキル基、炭素数 1 乃至 6 個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 10 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

12.  $R^4$  及び  $R^5$  が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第 1 項乃至第 10 項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

1 3.  $R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第10項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

1 4.  $R^4$ が、水素原子であり、 $R^5$ が、水素原子又はカルバモイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第10項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

1 5.  $R^6$ が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数2乃至7個の1-イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数2乃至7個のN-アルキルホルムイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

1 6.  $R^6$ が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル又は2-(4-ピリジル)エチル基、フェニル基、4, 5-ジヒドロ-3H-ピロール-2-イル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリジン-6-イル、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、5, 6-ジヒドロ-2H-[1, 4]チアジン-3-イル又は4-ピリジル基、ホルムイミドイル基、アセトイミドイル基、1-イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はN-エチルホルムイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

17.  $R^6$ が、4, 5-ジヒドロー-3H-ピロール-2-イル又はアセトイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

18.  $R^6$ が、アセトイミドイル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

19.  $R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第18項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

20.  $R^7$ 及び $R^8$ が、同一又は異なって、水素原子又はメチル基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第18項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

21.  $R^7$ 及び $R^8$ が、水素原子であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第18項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

22.  $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、炭素数2乃至5個のアルキレン基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

23.  $R^6$ と $R^7$ が一緒になって、又は、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になって、エチレン又はトリ

メチレン基であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

24.  $n$  が、1であるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項乃至第23項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物。

25. 下記群より選択されるベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容し得る塩を含有する、請求の範囲第1項に記載のイオントフォレーシス用組成物：

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) \text{ フェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - \text{クロロフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - \text{メチルフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - \text{トリフルオロメチルフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) - 3 - \text{カルバモイルフェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - (\text{E}) - \text{プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) \text{ フェニル}] - N - [3 - (3 - \text{アミジノフェニル}) - 2 - \text{フルオロ-2-(Z)-プロペニル}]$  スルファモイル酢酸、

$N - [4 - (1 - \text{アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ}) \text{ フェニル}] - N -$

[3-(3-アミジノフェニル)-2-メチル-2-(E)-プロペニル]スルファモイル酢酸、及び

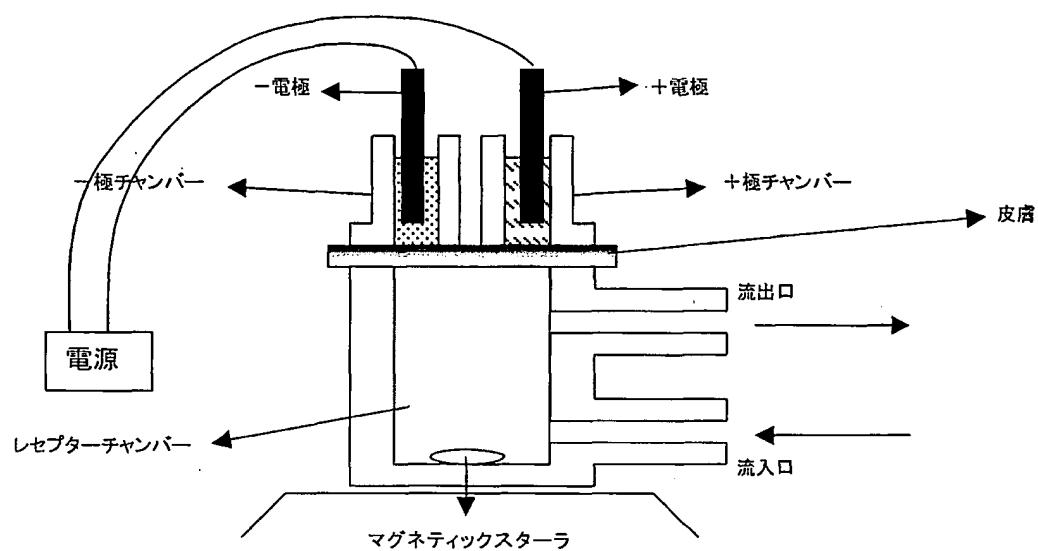
N-[4-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルオキシ)-3-カルバモイルフェニル]-N-[3-(3-アミジノフェニル)-2-フルオロ-2-(Z)-プロペニル]スルファモイル酢酸。

26. 請求の範囲第1項乃至第25項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物を温血動物に投与する、血栓の予防方法又は治療方法。

27. 請求の範囲第1項乃至第25項より選択される一の請求の範囲に記載のイオントフォレーシス用組成物を温血動物に投与する、塞栓の予防方法又は治療方法。

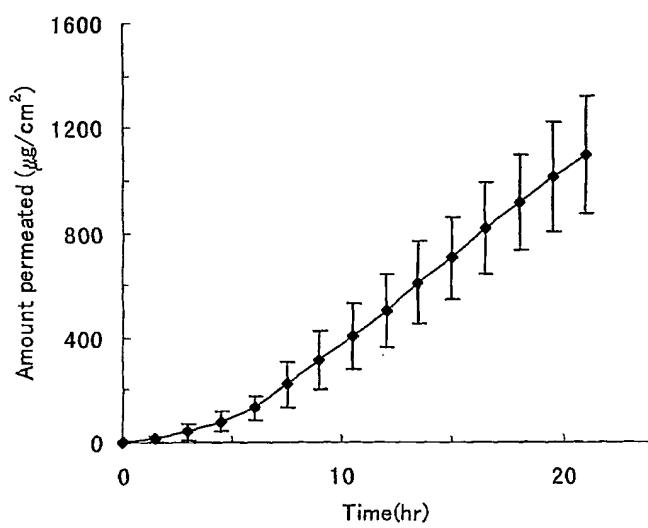
1/2

図1



2/2

图2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04422

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/455, 31/40, 31/4439, 31/444, 31/4523, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/55, 31/541, 31/445, A61P7/02//C07D207/12, 211/46, 401/04, 413/04, 401/06, 417/04

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/455, 31/40, 31/4439, 31/444, 31/4523, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/55, 31/541, 31/445, C07D207/12, 211/46, 401/04, 413/04, 401/06, 417/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/30756 A (Sankyo Co., Ltd.), 03 May, 2001 (03.05.01), Claims & JP 2001-192366 A	1-25
Y	Tyle, Praveen, Iontophoretic Devices for Drug Delivery, Pharmaceutical Research, (1986), 3(6), 318-326	1-25
Y	JP 2001-55332 A (Saitama Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), Claims (Family: none)	1-25

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 07 June, 2002 (07.06.02)	Date of mailing of the international search report 25 June, 2002 (25.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04422

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-501180 A (Janssen Pharmaceutica N.V.), 04 February, 1997 (04.02.97), Claims & WO 95/5815 A	1-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/04422

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 26, 27

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 26 and 27 pertain to a method for treatment of the human body by therapy.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/455, 31/40, 31/4439, 31/444, 31/4523, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/55, 31/541, 31/445, A61P7/02 // C07D 207/12, 211/46, 401/04, 413/04, 401/06, 417/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C17 A61K31/455, 31/40, 31/4439, 31/444, 31/4523, 31/454, 31/506, 31/4545, 31/55, 31/541, 31/445, C07D 207/12, 211/46, 401/04, 413/04, 401/06, 417/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/30756 A (三共株式会社) 2001. 05. 03, 請求の範囲 & JP 2001-192366 A	1-25
Y	Tyle, Praveen, Iontophoretic Devices for Drug Delivery, Pharmaceutical Research, (1986), 3(6), 318-326	1-25
Y	JP 2001-55332 A (埼玉第一製薬株式会社) 2001. 02. 27, 請求の範囲 (ファミリーなし)	1-25

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.06.02	国際調査報告の発送日 25.06.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 4P 8615 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y.	J P 9-501180 A (ジャンセン・ファーマシューチカ・ナームローゼ・フェンノートシャツプ) 1997. 02. 04, 請求の範囲 & WO 95/5815 A	1-25

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 26, 27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲26, 27の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。